

# 授乳期の高メチル食給餌は子孫のストレス曝露後の糖質コルチコイド値を正常化する—モデルラットを用いた実験から—

## ポイント

- 胎生期低栄養により生じる低出生体重モデルラットは、ストレス曝露後に糖質コルチコイドであるコルチコステロンが高い値になる。
- 研究グループは、モデルラットを用いた実験で、ストレス曝露後のコルチコステロンが高値となる異常は孫やひ孫世代まで及ぶことを発見しました。
- 妊娠中に栄養不足に陥った母ラットの授乳中に高メチル食を給餌させると、その母の母乳を飲んだ仔だけでなく、さらにその子孫のストレス曝露後のコルチコステロン値を対照ラットのレベルまで回復できることがわかりました。
- ヒトでは糖質コルチコイドであるコルチゾルが慢性的に高い値となるクッシング症候群は、肥満や高血圧、糖尿病だけでなく、抑うつや筋萎縮など様々な病態を呈することから、糖質コルチコイドレベルを低い値に維持できればこれらの病気の予防に繋がると考えられます。
- 日本で増加して高止まりしている低出生体重児に対して、産後の高メチル食による栄養介入が子だけでなく孫やひ孫の将来の健康維持に役立つ可能性があります。

日本医科大学生理学（生体統御学）講座の根本崇宏准教授、森田有喜さん（学部生）、柿沼由彦教授の研究グループは、授乳期の葉酸やビタミン B12 などを多く含む高メチル食の栄養介入が、低出生体重モデルラットで観られるストレス曝露後のコルチコステロンの高い値を対照ラットのレベルまで回復できること、その効果は仔だけでなく孫世代とひ孫世代まで及ぶことを発見しました。この研究成果は国際学会雑誌 *Journal of Developmental Origins of Health and Disease (J DOHaD)* に 2023 年 11 月 29 日にオンライン版で発表されました。

## 研究の背景

日本においては 1980 年代以降に平均出生体重が減少に転じ、出生体重が 2500g 未満の低出生体重児の出生率が増加して現在も高止まりしています。この原因は様々ですが、その 1 つに妊娠中の栄養不足もあげられています。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説によると、胎児期から乳幼児期の好ましくない環境は児の体質に影響を与え、体質と生育環境との間に生じるミスマッチが疾患発症の引き金とな

ると考えられています。すなわち、胎生期の低栄養は児の体質を儉約型（いわゆる省エネ型）に書き換え、その児の出生後の栄養環境が過剰であると肥満や種々の代謝性疾患が発症しやすくなるといえます。本学説を基にすると、日本では将来の疾患発症リスクを抱えた児が増加していると考えられるため、低出生体重児に対して疾患発症リスクを早期に抽出し、疾患発症を未然に防ぐ介入方法の開発は重要な課題の1つと言えます。研究チームは、介入方法として葉酸やビタミン B12、コリン、ベタイン、亜鉛などを多く含む高メチル食に着目し、出産直後の栄養介入が子孫の健康維持に繋がるかを明らかにするために、本研究は行われました。

## 研究成果の概要

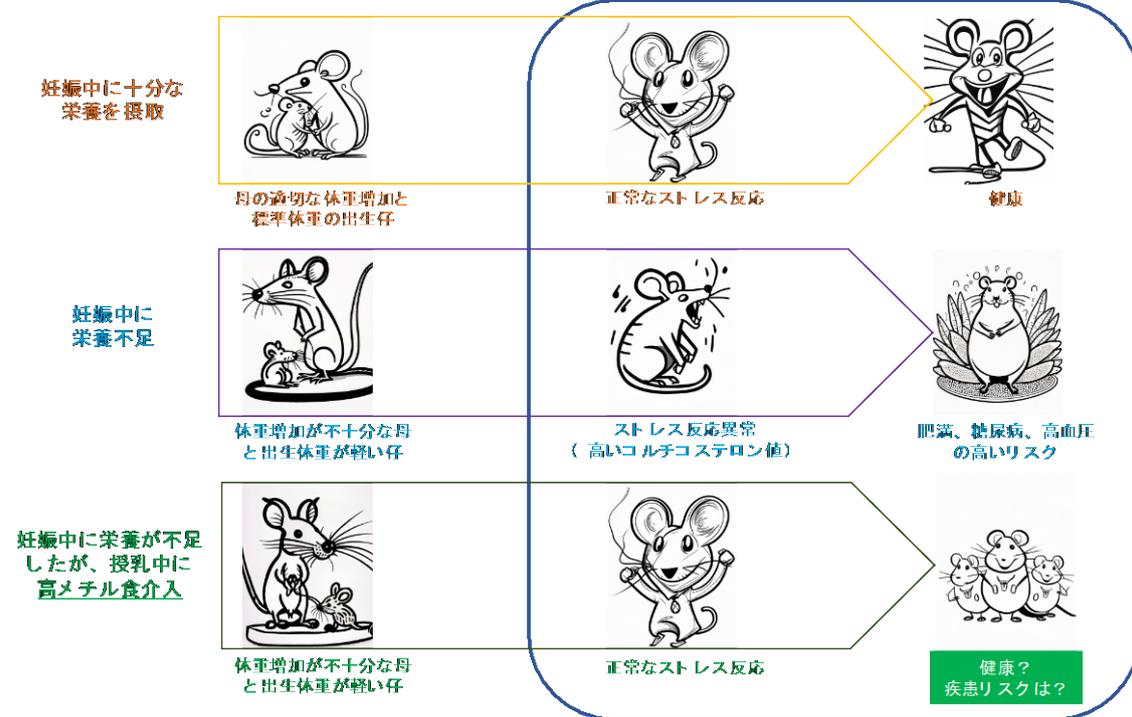
この研究では、母が妊娠期間中の摂取カロリー量を 40%減じた食餌を摂餌し続けることで、仔の出生日の体重がおおよそ 20%軽くなるモデルラットを用いて調べました。本モデルラットは、成長後にストレスに曝すと血中の糖質コルチコイドであるコルチコステロン濃度が対照ラットよりも高く、高い値を長時間維持することがわかっています。また、この機序として下垂体において **Gas5** とよばれる非翻訳 RNA の発現が上昇していました。**Gas5** は、糖質コルチコイド受容体に結合する非翻訳 RNA で、グルココルチコイド受容体に **Gas5** が結合すると受容体の働きが競合的に阻害されます。研究チームはこれまでに、妊娠第 3 三半期あるいは授乳期に葉酸やビタミン B12、コリン、ベタイン、亜鉛を多く含む高メチル食を母ラットに給餌することで、その仔にストレスを曝露した時の血中コルチコステロン濃度が対照のレベルまで回復できることを報告しています。

今回の研究ではその子孫を得て、ストレス反応の異常が次世代に遺伝するかを調べました。

その結果、

- ストレス曝露後の血中コルチコステロン濃度の値は、雌雄の低出生体重ラットを交配させて得た孫、さらにそのひ孫においても対照ラットに比べ高いことがわかりました（下図中央、青字）。
- カロリー摂取制限を経験した母ラットの授乳中に高メチル食を自由摂餌で与えると、その仔だけでなく、孫やひ孫のストレス曝露後の血中コルチコステロン濃度が対照ラットのレベルまで回復できることがわかりました。（下図下段、緑字）
- このとき、下垂体における遺伝子発現も対照ラットのレベルまで回復することがわかりました。

## 仔だけでなく孫やひ孫世代に遺伝



Generated with "Adobe Firefly 2"

## 研究成果の意義

この研究により、妊娠中に十分な栄養を摂取できなかった母ラットから生まれた低出生体重ラット仔で観られるストレス反応の異常は少なくともひ孫世代まで遺伝することがわかりました。しかし、妊娠中に栄養不足に陥った母ラットの授乳中に高メチル食で栄養介入すれば、ストレス反応に及ぼす影響は回復できることがわかりました。ヒトにおいても糖質コルチコイドであるコルチゾルの高い値は、肥満や糖尿病、高血圧を引き起こす原因となることから、出生直後の栄養介入が糖質コルチコイドの分泌調節機構を正常化し、増加した低出生体重児の将来の疾患発症リスクを減じることが期待されます。

## 論文情報

掲載誌：Journal of Developmental Origins of Health and Disease

論文タイトル：Stress response abnormalities transgenerationally inherited via miR-23 downregulation are restored by a methyl modulator during the lactation period

DOI: 10.1017/S2040174423000363

## 研究者プロフィール

根本崇宏 (ネモト タカヒロ) Takahiro Nemoto

日本医科大学生理学 (生体統御学)・准教授

研究領域：生理学、内分泌代謝学

柿沼由彦 (カキヌマ ヨシヒコ) Yoshihiko Kakinuma

日本医科大学大学院生体統御科学・教授

研究領域：生理学、循環器病学