

## 様式(7)

報告番号	甲栄第 号
論 文 内 容 要 旨	
氏 名	Violet Wanjiku Wanjihia
題 目	Induction of the hepatic Stearoyl-coA Desaturase 1 Gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation. (妊娠期間中に等カロリーの高脂肪高スクロース食を投与された出生児における肝臓ステアロイル-CoA デサチュラーゼの誘導)
<p>胎児期における有害な栄養環境は、成年期における代謝性疾患を引き起こすことが知られている。近年、このような発達初期の栄養環境が糖尿病などの代謝性疾患の発症に及ぼす影響について、エピゲノムの役割などその分子メカニズムの解明が進んできている。しかしながら、個々の栄養素あるいは複数の栄養素の組み合わせがエピゲノム制御に関わるメカニズムや将来起こりうる代謝異常の病態については未だ不明な点が多い。本研究では妊娠中の食事のたんぱく質・脂質・糖質の割合が出生児の代謝状態に及ぼす影響についてラットを用いて検討を行った。</p> <p>妊娠が確認されたSprague-Dawleyラットに通常の AIN93G (コントロール食, Protein: Fat:Carbohydrate比=20:7:73)、50%カロリー制限食 (CR食) あるいはコントロール食と等カロリーの高脂肪高スクロース食 (HFS食, Protein: Fat:Carbohydrate比=25:30:45) を妊娠期間中投与した。出生後は母親にはすべてコントロール食を与え、母乳で飼育した。3週齢で解剖し、体重、臓器重量、血液生化学データ、糖負荷試験、肝臓での遺伝子発現について検討した。その結果、3週齢の時点での仔ラットの体重、肝重量、脾重量は、HFS食群とコントロール食群では差はなく、この両群に比べてCR食群で有意に低値であった。一方、内臓脂肪量はコントロール食群に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で有意に低い結果であった。経口糖負荷試験では、HFS食群とCR食群のいずれの仔ラットも負荷後の血糖上昇がコントロール食群に比べて有意に高値であった。血清トリグリセリド値は、コントロール食に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で有意に低値であった。また、血清アディポネクチン値は、全群間で差は見られなかったが、血清レプチン値はCR食群で他群に比べて有意に低値であった。肝臓での遺伝子発現について検討したところ、HFS食群で有意なステアロイル-CoAデサチュラーゼと<math>\Delta 5</math>デサチュラーゼの遺伝子発現が誘導されていた。これらの遺伝子発現は、脂質合成とりわけ慢性炎症やインスリン抵抗性などの原因となるn-6多価不飽和脂肪酸の合成促進に関わるものである。</p> <p>従来より、妊娠中のカロリー制限は、子宮内発育遅延を引き起こし、低出生体重の原因となるとともに、成熟後のメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患の発症リスクを高めることが知られている。今回の耐糖能試験の結果や内臓脂肪蓄積の結果から考えると、妊娠中のHFS食投与は、コントロール食と同等のカロリーであったとしても、カロリー制限と同様に耐糖能異常を引き起こすだけでなく、カロリー制限食以上に、肝臓でのn-6系脂肪酸の合成を促進するとともに、内臓脂肪蓄積を引き起こすなど、深刻な脂質代謝異常を惹起すると考えられた。このことは、妊娠時の栄養管理を行う上で、カロリー摂取量だけでなく、食事の糖質や脂質の割合も出生後の子供の代謝に影響を及ぼすことを示唆するものである。</p>	

様式(9)

論文審査の結果の要旨	
報告番号	<p>甲栄第 208 号</p> <p>氏名 Violet Wanjiku Wanjihia</p>
審査委員	<p>主査 宮本 賢一</p> <p>副査 酒井 徹</p> <p>副査 阪上 浩</p>
題目	<p>Induction of the hepatic Stearoyl-coA Desaturase 1 Gene in offspring after isocaloric administration of high fat sucrose diet during gestation. (妊娠期間中に等カロリーの高脂肪高スクロース食を投与された出生児における肝臓ステアロイル-CoA デサチュラーゼの誘導)</p>
著者	<p><u>Violet Wanjiku Wanjihia</u>, Hirokazu Ohminami, Yutaka Taketani, Kikuko Amo, Hisami Yamanaka-Okumura, Hironori Yamamoto, and Eiji Takeda 2013年 7月 7日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition に受理済</p>
要旨	<p>本研究は、近年注目されている胎児期の有害な栄養環境が出生後の代謝性疾患発症リスクの増大に関わるメカニズムについて、特に妊娠中の食事の脂質と糖質の割合の違いが出生児の代謝状態に及ぼす影響についてカロリー制限食と比較し検討を行ったものである。</p> <p>妊娠が確認されたSprague-Dawleyラットに通常のAIN93G（コントロール食、タンパク質：脂質：糖質比=20:7:73）、50%カロリー制限食（CR食）あるいはコントロール食と等カロリーの高脂肪・高スクロース食（HFS食、タンパク質：脂質：糖質比=25:30:45）を妊娠期間中投与した。出生後は母親にはすべてコントロール食を与え、母乳にて飼育した。3週齢で解剖し解析したところ、3週齢の時点での仔ラットの体重、肝重量、脾重量はHFS食群とコントロール食群で差は見られなかったが、CR食群で有意に低値であった。一方、内臓脂肪量は、コントロール食群に比べてHFS食群で有意に高く、CR食群で最も低値であった。経口糖負荷試験では、HFS食群とCR食群のいずれの仔ラットもコントロール食群に比べて糖負荷後の血糖上昇が有意に高値であった。また、内臓脂肪量の低下したCR食群では、アディポカインの1つであるレプチンの産生が他群に比べて有意に高値であった。レプチンと相反して変動するアディポカインであるアディポネクチンについては全群間で有意な差は認められなかった。さらに、肝臓での遺伝子発現について検討したところ、HFS食群で有意なステアロイル-CoAデサチュラーゼとΔ5デサチュラーゼの遺伝子発現が誘導されていたことから、慢性炎症やインスリン抵抗性の原因となるn-6系多価不飽和脂肪酸の合成が促進している可能性が示唆された。</p> <p>従来より、妊娠中のカロリー制限は、子宮内発育遅延を引き起こし、低出生体重児のリスクを増加するとともに、成熟後のメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患の発症リスク増大に関わることが示されている。本研究結果は、カロリー制限だけでなく食事の脂質割合が増加し、糖質割合が低下することでカロリー制限食と同等かそれ以上に深刻な脂質代謝異常を惹起することが示唆された。本研究の成果は、胎児の将来の代謝異常を防ぐために妊娠時にはカロリー摂取量だけでなく食事の糖質や脂質の割合についても考慮すべきであることを示唆するものであり、博士（栄養学）の学位授与に値すると判定した。</p>