

胎生期低栄養低出生体重ラットへのメチルドナー補充効果の検討

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 根本, 崇宏, 熊谷, 真琴, 佐藤, 悠生奈, 柿沼, 由彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3288

胎生期低栄養低出生体重ラットへのメチルドナー補充効果の検討

○根本 崇宏、熊谷 真琴、佐藤 悠生奈、柿沼 由彦
日本医科大学生理学 (生体統御学)

【目的】 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説によると、低出生体重児は将来の非感染性慢性疾患のリスク因子であるため、増加する低出生体重児に対し早期抽出・積極的介入を目指す先制医療の確立が急務とされているが、ヒトでの実験・科学的証明は倫理的・時間的に困難とされる。DOHaD 学説と先制医療確立のために、我々は胎生期低栄養低出生体重ラットモデルを確立し、胎児血中で低下したメチルドナーの補充効果を検討したので報告する。

【方法】糖質を減量したカロリー制限食 (D08021202, Research Diet) を摂餌させた母ラットに出産当日からメチルドナー食 (D15090803, Research Diet) を摂餌させ同母から出産・授乳された仔を得た。7 週齢時にワイヤーメッシュを用いた拘束ストレスを負荷し、直後に断頭採血し血中コルチコステロン濃度の測定と下垂体での CRF 受容体発現量の定量を行った。

【結果】 DOHaD モデルラットは下垂体でのノンコーディング RNA の発現亢進によるグルココルチコイド作用の消失と microRNA 発現誘導の異常による CRF 受容体ダウンレギュレーションの減弱により拘束ストレス負荷後の血中コルチコステロン濃度の高値持続と日内変動の異常や血圧の上昇がみられた。メタボローム解析により血中メチオニンの低下や DNA やタンパク質のメチルドナーとなるメチオニンの代謝産物の S-アデノシルメチオニンの低下がみられたことから、メチルドナーの補充で血中コルチコステロン濃度が正常化されるかについて検討したところ、授乳母ラットへのメチルドナー食給餌により、成長後の仔への拘束ストレス負荷 120 分後の血中コルチコステロン濃度や CRF 受容体 mRNA 発現量が対照ラットレベルまで低下した。一方、離乳後の仔ラットへのメチルドナー食給餌ではこの効果はみられなかった。

【結論】 胎生期低栄養に対するメチルドナー補充は母乳を介した極早期には効果を発揮し、ストレス負荷後の血中コルチコステロン濃度の高値持続を正常化できることが明らかになった。