

胎生期低糖質カロリー制限による儉約型体質獲得ラットの疾患発症リスク形成

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD学会 公開日: 2022-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 根本, 崇宏 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003957

第 10 回日本 DOHaD 学会

<ワークショップ 1>

胎生期低糖質カロリー制限による儉約型体質獲得ラットの疾患発症リスク形成

日本医科大学生理学 (生体統御学)

根本 崇宏

胎生期の低栄養は、脳重量を守るために自身の代謝・内分泌系を変化させるトレードオフにより儉約型体質を獲得する。我々は、儉約型体質モデルとして、妊娠全期にわたる低糖質カロリー制限食 (D08021202, Research Diet) を給餌した母ラットからの出生仔を用いたトレードオフメカニズムの解析 (日本医科大学動物実験委員会承認#27-067) で、肝臓におけるマイクロ RNA 発現の亢進が成長ホルモン受容体発現を低下させ、その結果 血中 IGF-1 低値による成長障害が関与することを明らかにした。また、このラットにワイヤーメッシュを用いた拘束ストレスを負荷すると、血中のコルチコステロン濃度が高値持続すること、この機序に下垂体前葉 ACTH 産生細胞における Gas5 lncRNA の発現の亢進による miR-449a 発現調節の異常が関与する可能性を示した。さらに、本モデルラットに高脂肪食 (D12451, Research Diet) 負荷による慢性的な代謝ストレス負荷においても下垂体前葉における miR-449a の発現異常が生じることを明らかにした。下垂体前葉における miR-449a はコルチコトロピン放出因子 1 型受容体 (CRF-R1) の発現を負に調節することから、miR-449a の発現誘導が障害されると CRF-R1 の発現レベルが維持されて CRF による ACTH の産生が持続、ACTH による副腎皮質からのコルチコステロン産生も持続し、コルチコステロンの血中濃度が長時間にわたり高濃度になったと考えられる。そして、高脂肪食負荷による血中コルチコステロン濃度が上昇した儉約型体質ラットは、高脂肪食を負荷した正常ラットに比べ高い血圧を呈し、この血圧上昇はステロイド合成阻害剤の投与で阻止された。また、高脂肪食を負荷した儉約型体質ラットは糖負荷後に血中インスリン濃度が高脂肪食負荷対照ラットに比べ高くなっていった。グルココルチコイドであるコルチコステロンは、ナトリウムの再吸収促進により血圧を維持する働きがある。また、強い糖新生促進作用も有することから、血中コルチコステロン濃度の高値持続が、儉約型体質における高血圧や糖尿病の発症の素因となる可能性が示唆された。