

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):平成26年10月14日(火)午前0時(日本時間)
(新聞) :平成26年10月14日(火)付 朝刊

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成26年10月8日

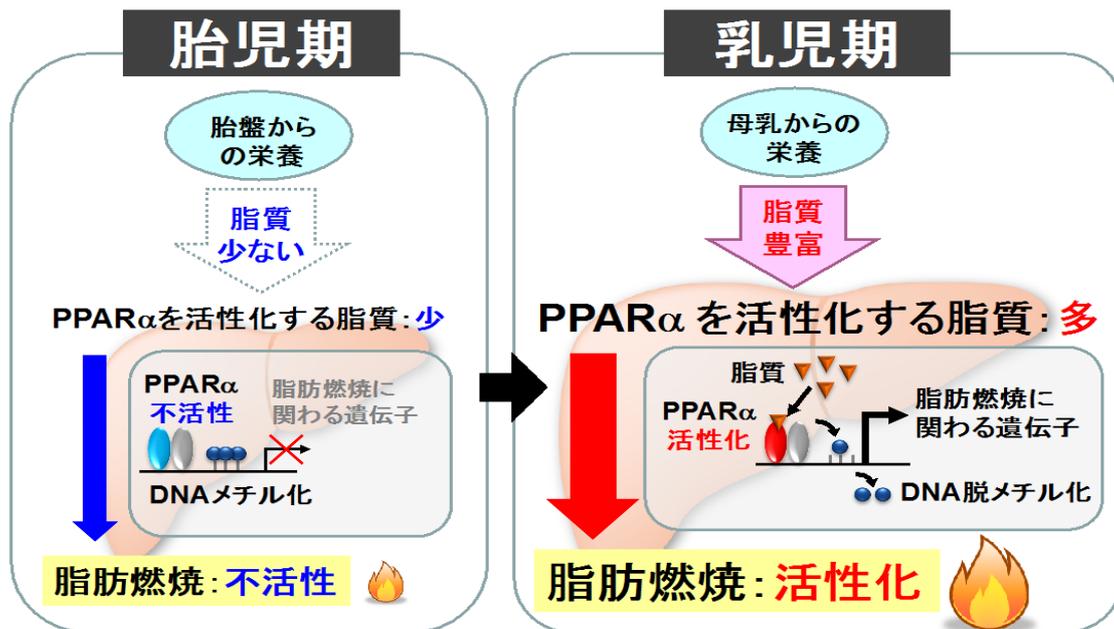
国立大学法人 東京医科歯科大学

「母乳により脂肪の燃焼機能が発達する巧妙な仕組みを発見」 — 乳児期の栄養状態に介入する「先制医療」の手掛かりに —

【ポイント】

- 胎児期～乳児期の栄養状態は成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連することが知られています。
- 乳児期には脂質センサー分子である PPAR α を介して肝臓における脂肪燃焼が活性化されることが明らかになりました。
- 母乳中の脂質が脂肪の燃焼機能の発達を促進することが示唆され、乳児期の栄養状態に介入し、成人期の生活習慣病の危険度を下げる「先制医療」の手掛かりになります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・小川佳宏教授、橋本貢士特任准教授らの研究グループは、筑波大学、東北大学、群馬大学との共同研究により、乳児期の肝臓において、脂質センサー分子である PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α)^{注1}を介するエピジェネティクス修飾(DNA 脱メチル化)^{注2}により、脂肪燃焼が活性化することをつきとめました(図1)。マウスを用いた本研究成果は、ヒトにおいても母乳中の脂質が、乳児期の肝臓における脂肪の燃焼機能の発達を促すことを示唆するものです。



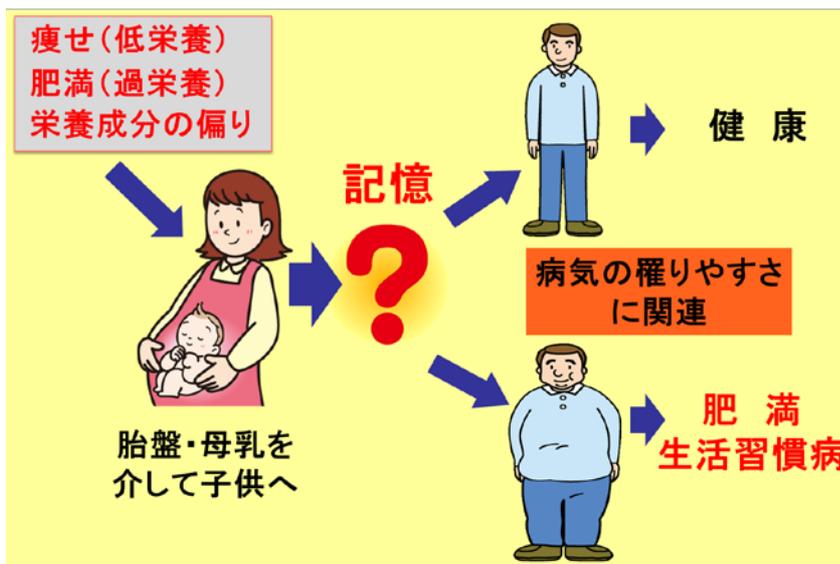
(図1) 胎児期と乳児期における肝臓の脂肪の燃焼機能の制御

胎児期～乳児期の栄養状態は成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連することが指摘されています。しかしながら、その仕組みはいまだによく分かっておらず、エビデンスに基づいた母親の栄養管理法も確立されていません。脂肪の燃焼機能は肥満や糖尿病などの生活習慣病の罹りやすさに密接に関連しており、母乳や人工乳の脂質組成の詳細な検討により、乳児の健康な発育や生活習慣病予防のための母親の栄養管理法や人工乳の開発が期待されます。

本研究は文部科学省ならびに厚生労働省科学研究費補助金などの支援のもとでおこなわれました。研究成果は、国際科学誌 Diabetes に、2014 年 10 月 13 日午前 10 時(米国東部夏時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景と経緯】

胎児期～乳児期の栄養状態が何らかの仕組みで児に「記憶」されることにより、成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連すると考えられています (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説^{注3}) (図2)。例えば、妊娠期の母親が過栄養や栄養不足であると、生まれた子供は成人期に生活習慣病を発症する危険度が高まることが報告されています。このため、胎盤あるいは母乳・人工乳を介して乳児期に優れた栄養状態を「記憶」させることは、子供の健康な発育・成長に重要です。未曾有の少子高齢化社会を迎えるわが国において、胎児期～乳児期の栄養状態に介入して「先制医療」^{注4}により、社会全体として生活習慣病の危険度を下げることは極めて重要です。



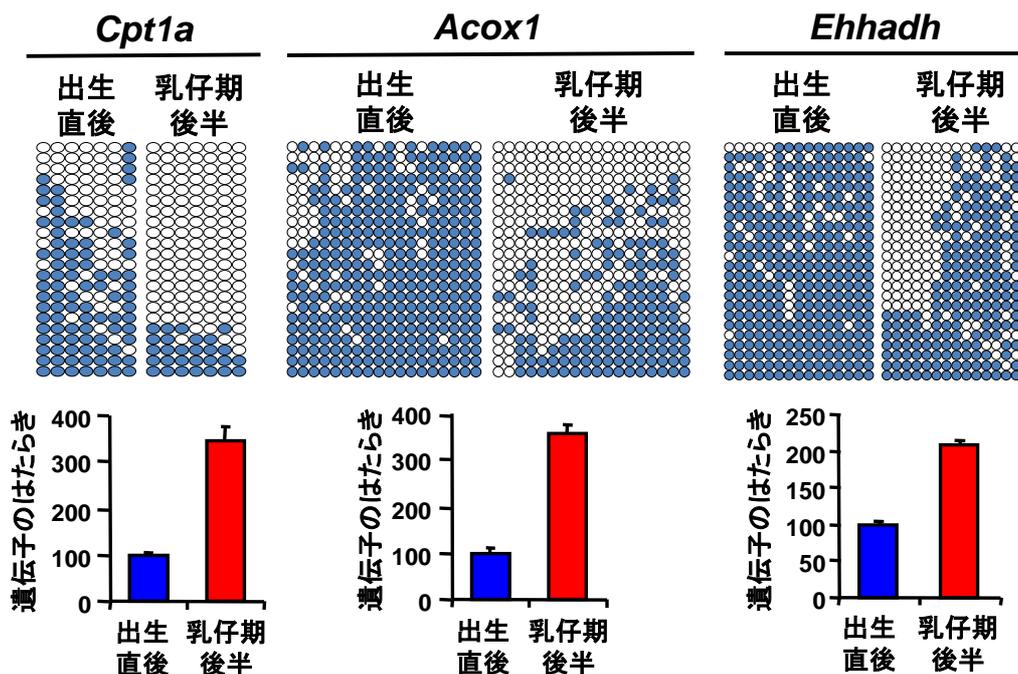
(図2)DOHaD 仮説

この栄養状態の「記憶」の仕組みとして「DNA メチル化」などの遺伝子の「エピジェネティクス修飾」^{注2}が注目されています。我々の研究グループは既に、離乳期のマウスの肝臓では DNA メチル化の減少 (DNA 脱メチル化)により、脂肪合成が活性化されることを報告しました^{注5}。しかしながら、どのようにして栄養成分が DNA メチル化を変化させるのかは明らかではありません。

【研究の内容】

出生直後から乳仔期後半のマウスの肝臓では、脂肪燃焼に関わる多くの遺伝子が DNA 脱メチル化されて脂肪燃焼が活性化されることが明らかになりました (図 3)。ヒトの胎児と成人の肝臓においても、同様の結果が確認されました。更に、DNA 脱メチル化された脂肪燃焼に関わる全ての遺伝子のはたらきは、脂質センサー分子である PPAR α により増加することが分かりました。PPAR α を持たないマウスや PPAR α を活性化する薬剤を用いた検討により、乳仔期のマウスの肝臓では、PPAR α が DNA 脱メチル化を引き起こし、これにより脂肪燃焼が活性化されることが明らかになりました。

母乳中には脂質が豊富に含まれており、これが肝臓の PPAR α を活性化して、脂肪燃焼に関わる遺伝子の DNA 脱メチル化を引き起こすと考えられます。本研究により、母乳中の脂質は乳児の栄養成分であるとともに、脂肪の燃焼機能を発達させる役割を持つことが示唆されます。



(図 3) 脂肪燃焼に関わる遺伝子の DNA メチル化とはたらきの変化

Cpt1a, *Acox1*, *Ehhadh* は脂肪燃焼に関わる代表的な遺伝子

上段: DNA メチル化の程度。遺伝子のうち、●は DNA がメチル化されている部分で、○は DNA メチル化されていない部分を示す。○が多いほど、遺伝子の DNA 脱メチル化が進んでいることを表す。

下段: 遺伝子のはたらき。値が大きいほど遺伝子のはたらきが強いことを表す。

乳仔期後半には DNA 脱メチル化が起こり遺伝子のはたらきが増加していることが分かる。

【研究成果の意義、今後の展望】

本研究は、これまで全く不明であった乳児期の栄養状態による脂肪燃焼の発達の仕組みの解明につながるものです。今後、母乳や人工乳の脂質組成の詳細な検討により、乳児の健康な発育のための母親の栄養管理法や人工乳の開発が期待されます。乳児期の栄養状態が脂肪燃焼に関わる遺伝子の DNA メチル化として「記憶」され、成人期の生活習慣病の罹りやすさに関連する可能性があり、乳児期の栄養状態に介入する「先制医療」の新しい手掛かりになることが期待されます。

注 1) PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α)

核内受容体と呼ばれる分子の 1 つであり、脂肪酸などの脂質と結合することにより活性化されて標的となる遺伝子のはたらきを増加します。

注 2) エピジェネティクス修飾・DNA メチル化

遺伝子そのものを変化させずに遺伝子のはたらきを調節する仕組みをエピジェネティクス修飾と呼びます。細胞分裂を経てもエピジェネティクス修飾は受け継がれて遺伝することが大きな特徴です。DNA メチル化は代表的なエピジェネティクス修飾の一つで、通常は遺伝子のはたらきを抑制します。このため、ある遺伝子の DNA メチル化の減少 (DNA 脱メチル化) が起こると、その遺伝子のはたらきが増加します。

注 3) Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説

胎児期～乳児期の栄養状態が成人期の様々な疾患の罹りやすさに関連することが報告されており、DOHaD

仮説として注目されています。その仕組みは十分に分かりませんが、DNAメチル化のようなエピジェネティクス修飾が関与すると想定されています。

注4) 先制医療

将来の疾患の罹りやすさを予測して適切な介入により、疾患の発症の危険度を下げ、あるいは症状が軽くなるようにする将来の理想的な医療とされています。

注5) **Diabetes** 誌 2012年 61巻 2442-2450頁

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

分子内分泌代謝学分野 氏名 小川 佳宏(オガワ ヨシヒロ)

TEL: 03-5803-5966 FAX: 03-5803-0261

E-mail: ogawa.mem@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp