

未来医療を拓く

糖尿病や高血圧、肥満などの生活習慣病。生活習慣を見直すことで予防・治療が可能のため、自治体や企業では健康診断や改善指導を実施し、将来の生活習慣病患者の減少に力を注いでいる。

しかし、生活習慣以外にも原因があることが分かっている。例えば、同量の食事をして体重が増える人とそうでない人がいるように、個人の体質によっても、病気へのかかりやすさが変わるからだ。

体質を決定づけるのは両親から受け継がれた遺伝子レベルでの変異だとされているが、すべての疾患リスクが生まれる前に決まっているわけではない。

成人病胎児期発症起源説 (DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease) とは、胎児期や乳児期の環境要因によって、

Research Worker Number.14

母乳が脂肪の燃焼機能を促進
生活習慣病の「先制医療」へ

大学院医歯学総合研究科 分子内分泌代謝学分野(糖尿病・内分泌・代謝内科) 小川佳宏 教授



成人になってからの生活習慣病へのかかりやすさが変わるといふ。

具体的には、妊娠・授乳中の母親自身の栄養環境、ストレス状態、妊娠糖尿病の有無などが何らかの形で子どもの身体に「記憶」され、大人になってから影響を及ぼすと考えられている。

近年では、低出生体重児が大人になってから生活習慣病にかかるリスクが高いことが知られており、世界各地から疫学データが発表されている。しかし、そのメカニズムは明らかになっていなかった。

乳汁に含まれる脂質が
PPARαを活性化

糖尿病をはじめとした生活習慣病を対象に研究・臨床を行う小川佳宏教授(大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野)は、

おがわ・よしひろ
1962年大阪府生まれ。1987年京都大学医学部卒業。1993年同大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)。京都大学医学部附属病院内科助手などを経て、2003年より東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野教授。2011年より現職。科学技術振興機構(CREST)研究代表者を兼任。生活習慣病の分子基盤としての慢性炎症、エピジェネティクスなどが研究テーマ。

DOHaD 仮説に着目。生まれたばかりのマウスの肝臓の遺伝子解析を行ったところ、新生仔期のマウスの肝臓では、脂質センサー分子である PPARα を介して脂肪燃焼を活性化することが明らかになった。この時期の代謝変化が記憶され、将来の生活習慣病のかかりやすさに影響する可能性がある。

母乳の主成分である脂質が PPARα を活性化すると、脂肪燃焼に関わる多くの遺伝子周辺で DNA 脱メチル化が起こり、結果として脂肪燃焼が活性化される。逆に PPARα を欠損するマウスでは、DNA 脱メチル化が起こりにくく、脂肪燃焼が活性化しにくかった。

「人間を含むほ乳類の場合、生後しばらくは母乳など脂質が豊富な栄養分を摂取しています。その脂質が腸管から吸収され、乳児の肝

造血の働きを担っている。その後、出産後に成熟する過程で造血機能は失われ、肝臓は栄養や代謝を担う臓器へと変化し、造血は骨髄内で行われるようになる。遺伝子そのものを変化させずに遺伝子の働きを制御するエピジェネティクス修飾という機構である。

小川教授の研究では、成長にもなつて造血に関わる一連の遺伝子で、遺伝子の働きを抑制する DNA メチル化が増えることが分かった。一方、代謝に関わる遺伝子では DNA メチル化が減っていくことが判明した。

「環境因子によって起こるエピジェネティクス修飾は、摂取する栄養が著しく変化する乳児期、器官形成期などに起こると言われています。これは、生活習慣病をはじめとする慢性疾患の発症にも関係することが注目されています」

胎児・乳児期の栄養で
将来の疾患リスク減少も

今回の研究成果は、将来の生活習慣病リスクの減少を目指した人工乳の開発における科学的根拠になり得る。また、妊娠中や授乳期の母親への栄養指導でも、新たな

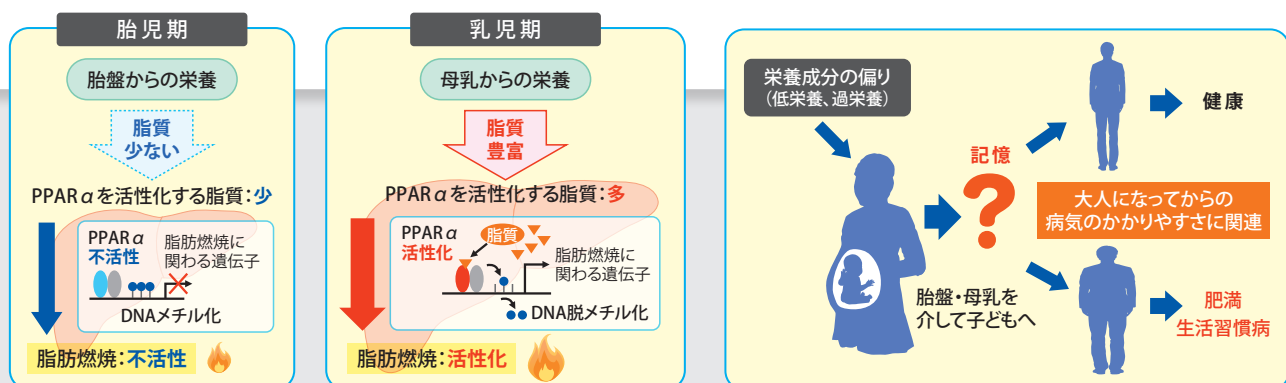
臓の PPARα を活性化します。その結果、DNA の脱メチル化が進み、脂肪燃焼が活性化されると考えられます。栄養分である母乳それ自体が効率よく消費されるように自ら PPARα を活性化させているのはとても興味深い現象です」

肝臓の機能の変化を
遺伝子修飾から明らかに

小川教授は胎仔期および乳仔期のマウス遺伝子を網羅的に解析し、代謝を担う肝臓で DNA 脱メチル化が起きていることを 2012 年に解明している。

胎児期から新生児期は、栄養状態が大きく変化する時期でもある。臍帯血(へその緒)を通して栄養を得ている胎児期の栄養は母親の血中のグルコース(糖質)が大半を占めるが、生後は母乳や粉ミルクなどの脂質が中心になる。そして、数カ月後に離乳食が始まると、また栄養の主成分が変わっていく。

このような大きな栄養の変化に合わせて、肝臓の機能も成熟していく。肝臓は代謝や解毒などを担う臓器として知られているが、胎児期の肝臓は髄外造血と呼ばれる



胎児期と乳児期における肝臓の脂肪の燃焼機能の制御

成人病胎児期発症起源説 (DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease)