

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 大塚 理津子

1989年英国サウザンプトン大学の疫学者 David Barker 達が出生体重と心疾患による死との間に強い関連性のある事を明らかとし、この生活習慣病には胎児期の環境が関係しているという説が提唱された。この説は成人病胎児期発症説と呼ばれ、現在では Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)学説に発展している。ラットや羊を用いた動物実験では、母親の低栄養、すなわち胎児期の低栄養が児の生後の高血圧を引き起こす事が明らかとなっている。本研究ではマウスを用いて、妊娠中の母親の低蛋白およびビタミン B 群の欠乏が、児の血圧に及ぼす影響を明らかにする事を目的とし研究を行い、下記の結果を得ている。

1. 母親の低蛋白とビタミン欠乏は共に 6 週齢以降の仔に血圧上昇を引き起こした。6～12 週齢において、コントロール群 (C) に比べ平均 4～6mmHg 血圧が高い結果を得た。ラットを用いた先行研究では低蛋白の血圧上昇が認められているが、本研究ではマウスにおける血圧上昇を明らかとしたと共に、ビタミン欠乏もまた低蛋白と同程度の血圧上昇を引き起こす事を始めて明らかとした。
2. 出生体重は C に比べそれぞれ、低蛋白群 (PR) 7%、ビタミン B 群欠乏群 (CVR) 11%、低蛋白ビタミン B 群欠乏群 (PRVR) 11%ほど低く、授乳期における急激な体重増加を認められた。一方、離乳後には肥満は認められず、CVR では雌の方が顕著ではあったが、雄、雌共に成長阻害が認められた。このように低蛋白食とビタミン B 群欠乏食では成長パターンの違いを明らかとした。また、胎児期の低栄養状態に対する適応的な防御反応とも解釈できるような代謝変化が起きたが、児は生後に十分な栄養に曝され、このギャップの結果、授乳中の体重の急激なキャッチアップが起きたと考えられた。しかし、出生体重は CVR と PRVR で差は無かったが、血圧では PRVR 群が一番上昇を示した。このことは、人を対象とした先行研究にて低出生体重と高血圧の関連が明らかとなっているが、我々のマウスにおいては低出生体重は血圧を規定する因子であるが、第一の要因ではなく、要因の一つであるに過ぎなかった。
3. 低蛋白は、妊娠 18 日目の児の体重を 12%減少させ、腎臓重量は 17%減少させた。一方ビタミン欠乏は妊娠 18 日目児の胎盤重量が 12%低かった。12 週齢ではビタミン欠乏のみ腎臓重量が 8%低かった。血圧は同程度上昇させたものの、胎盤、児、児の臓器の成長への影響は、蛋白とビタミンでは違い、少なくとも、腎臓は血圧上昇に大きく影

4. 12 週齢の雌の腎臓において血圧調節に重要な役割を担っている GR,11  $\beta$  HSD2,AT1R,AT2R の発現を RT-PCR にて確認した所、PRVR 群のいずれの遺伝子においても発現変化は認められなかった。しかし、免疫染色にて GR はメザンジウムおよび尿細管、AT1R はマクラデンサ細胞、ボウマン囊の膜細胞、および一部遠位尿細管での局在的增加を認めた。この腎臓における局在の変化が血圧上昇に一因している事が示唆された。

5. 妊娠 18 日目の母親の血中のホモシステイン濃度はビタミン欠乏群でコントロール群の 1.7 倍を示した。母親の血中アミノ酸はコントロールに比べメチオニンが 19%低かった。これらの事から、ビタミン欠乏によって認められたホモシステイン上昇は、ビタミン欠乏により、ホモシステインからメチオニンへのリメチレーションが制限され、ホモシステインの濃度が上昇したものと考えられた。ビタミン B 群欠乏食の児の血圧上昇の機構には、高ホモシステイン状態による児の血管への直接的な影響が示唆され、また、葉酸および B6 の欠乏による血管への影響の可能性も考えられた。

一方低蛋白群では妊娠 18 日目の母親の血中のホモシステイン濃度はコントロール群の 56%ほどであった。母親の血中のアミノ酸は、低蛋白によってスレオニンが 26%、グリシンは 41%の低下を認めた。更に、メチオニンは 20%低かった。低蛋白ではアミノ酸不足を引き起こし、メチルドナーの減少が高血圧プログラミングの一因となっている可能性が示唆された。

以上、本論文は母親の摂取蛋白に加え、ビタミン B 群の重要性を示した。また、マウスを用いて、母親の低蛋白およびビタミン欠乏が仔の成長、臓器への影響は異なるものの、共に、高血圧発症を引き起こす事を明らかとした。本研究は成人病胎児期発症説において、機序解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。