

課題番号 19

## 妊娠母体の低栄養が子の中枢神経系の形態変化におよぼす影響： 小動物用高磁場 MRI 装置を用いた検証

### [1] 組織

代表者：桑原 正貴  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
対応者：武藤 達士  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：関澤 信一  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
柄内 亮太  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
近本 明俊  
(東京大学大学院農学生命科学研究科)  
高野 裕治  
(東北メディカル・メガバンク機構)  
山本 修三  
(東北大学病院)

研究費：物件費 20 万円

### [2] 研究経過

【目的】近年、妊娠中の栄養の偏りが、子の成人後に肥満や高血圧を引き起こす現象が注目されている。妊娠中の飢餓や過剰なダイエットによる栄養不足、さらには精神的ストレスを含めた妊娠中の悪環境が、子の生活習慣病の原因となりうる可能性が指摘されている。その背景の一つに脳内でのエピジェネティックな変化が関与する発症機序があることが本学を始め様々な研究グループから報告されてきている。

低蛋白食を妊娠時に与えたラットと胎盤透過性のデキサメサゾンを経験したラットを作成したところ、いずれのラットでもその子の出生時体重は低下する一方、成長後には過体重(肥満)となり、食塩感受性高血圧を発症する。しかしながら、発達過程のどの段階で疾患が発症し、血圧調節中枢にどのような形態変化が起こるかについての検証はなされていない。本研究では、血圧情報が入力される延髄孤束核 (NTS) を中心とした第4脳室近傍や交感神経系の重要な中継核である延髄吻側腹外側部(RVL)に着目し、血圧や摂食関連の遺伝子発現、メチル化、容積等に注目し、形態変化を引き起こす可能性を検討する。

【計画】 妊娠胎児期に低栄養暴露(6%タンパク)下で出産された Wistar ラットを用いる。対照群は非暴露群(25%タンパク)とする。イソフルラン麻酔下で脳 MRI (コンパクト MRI システム、M7 permanent magnet system, 1.05 tesla, Aspect Imaging) を撮像するとともに、摘出脳を用いて、免疫組織化学や遺伝子発現解析を実施する。

【経過】 研究者間で2ヶ月毎に研究の進捗確認を行い(主に東京大学および加齢研)、ラットにおける脳 MRI での脳容積の経時解析に必要な撮像条件を設定し、下記に示すような予備実験を行った。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

5ヶ月齢の低タンパク食群(LP, n=3) および対照群(CN, n=3)のラットを用いた撮像に成功した。図1Cに示すように、脳のサイズを検討したところ、LPでは小脳の長径が有意に短かった(11.8±0.1 vs. 12.6±0.1 [mm],  $p<0.05$ ) ことから、小脳容積を検討した(図1A)。その結果、LPの容積は、図1Bに示すように、小さい傾向を示していた( $p=0.081$ )。

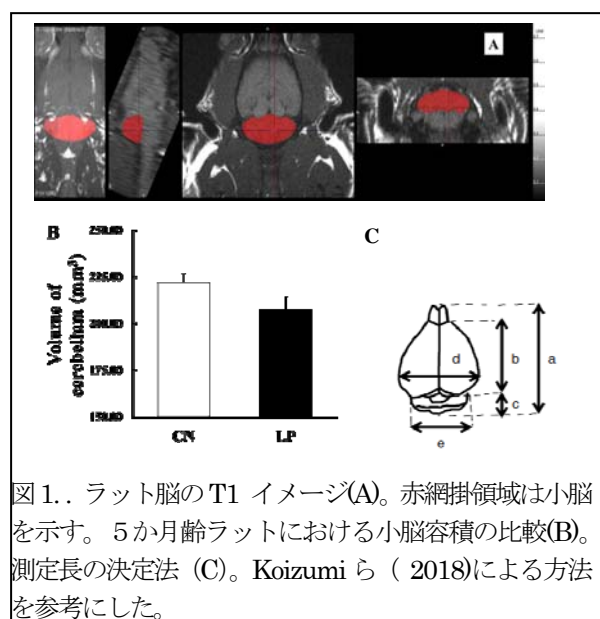


図1. ラット脳の T1 イメージ(A)。赤網掛領域は小脳を示す。5か月齢ラットにおける小脳容積の比較(B)。測定長の決定法 (C)。Koizumi ら (2018)による方法を参考にした。

今後、病理組織学的検討を実施する予定で、プルキンエ細胞の数、密度等を検討していく。なお、LP

は、成長後においても過体重になることはなく、むしろ、対照群と比較して低体重を維持しており、また、摂食量も少ないことから、摂食に関連する機能にLPが影響を及ぼした可能性があり、事実、MC3RのmRNA発現量がLPによって増加していることを突き止めている。今後、ラット以外にも、老化促進マウスなど、その他げっ歯類を用いた低たんぱく曝露や加齢による影響を検討し、低体重であることがエピジェネティックな影響であるのか、また生体にとって悪影響であるのか等、解明していく必要がある。

### (3-2) 波及効果と発展性など

加齢医学研究所における共同研究を通して学外研究者との交流が活性化し、国内外の研究者とともに低たんぱく動物モデルの研究を進める機会を得た。今後は本研究のアピールに加えて、新研究領域の開拓を進めていきたい。

### [4] 成果資料

1. Hyakutake, A., Tochinal, R., Sekizawa, S.I., Kuwahara, M. Low protein feeding during late pregnancy suppresses the body mass development of male rat offspring. The 1<sup>st</sup> ToBeST Symposium @ Seoul.11-16· 2019. Korea.