

課題番号 15

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)
Rodel Jonathan Vitor
(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15万円

[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妊娠時に投与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、血圧調節中枢にどう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、容積等に着目し、形態変化を引き起こす可能性を検討してきた。本年度は、これに加え、脳梗塞モデルを作成し、中鎖脂肪酸を多く含むヴァージンココナッツオイル(VCO)の脳卒中後の傷害に対する防御効果について検討した。

【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。VCOの実験では、6週齢の雄ラットにVCO(対照としてTween-80)を反復経口投与し、右側内頸動脈閉塞術を施術後5日目にMRIを用いた撮像を行い、傷害の検出を試みた。

[3] 成果

昨年度に引き続き、コロナ渦の影響もあり、本年度も、直接の研究打ち合わせは少なく、webでの週1回の分野内のミーティングで代替した。実験は各施設にて分担して遂行したが、モデル作成を含め予定より停滞した。

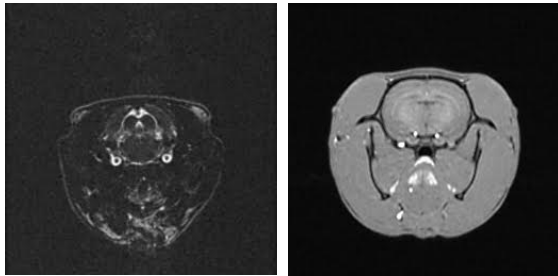
(3-1) 研究成果

5ヶ月齢の低タンパク食群(LP, n=3)および対照群(CN, n=3)のラットを比較したところ、LPでは小脳の長径が有意に短く(11.8 ± 0.1 vs. 12.6 ± 0.1 [mm], $p < 0.05$)、小脳容積も小さい傾向を示していた($p = 0.081$)。

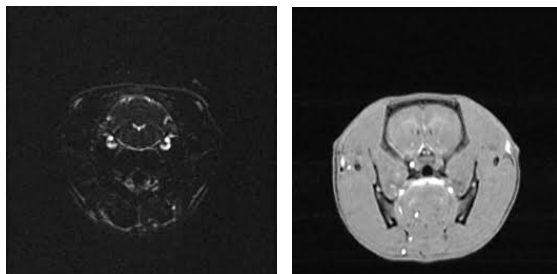
今後、プルキンエ細胞の数、密度等を検討していく必要があると考えている。また、LPは、成長後においても過体重になることはなく、むしろ、対照群と比較して低体重を維持していた。摂食抑制物質である α -メラノサイト刺激ホルモンの前駆体・プロオピオメラノコルチンを含む神経細胞に存在する3型及び4型メラノコルチン受容体(MC3R及びMC4R)のmRNA発現を検討した。その結果、MC3RのみmRNA発現量がLPによって増加していることが明らかとなった。今後、ラット以外にも、老化促進マウ

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ソード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。

VCO の実験では、内頸動脈閉塞術を施術後、MRI 撮影を実施した。VCO 投与群の脳の冠状断面画像を下に示す。



同様に、対照群の画像を下に示す。



投与群、対照群のいずれの脳実質にも有意な差は観察されなかった。通常、脳梗塞発症あるいは閉塞手術実施後数時間で差異が観察されると言われているのに対し、MRI 評価の時間的遅れに起因したものと推察された。今後、施術後の経時的な MRI 撮像の必要性や、施術方法の改変等を検討していく必要があると考えている。

(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。また、食品である VCO の脳保護に対する機能性について検討する機会も得られた。コロナ禍において、研究の進捗は芳しくはなかったが、今後も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., Tochinai, R., Sekizawa, S.I., Kuwahara, M. Low protein feeding during late pregnancy suppresses the body mass development of male rat offspring. The 1st ToBeST Symposium @ Seoul.11-16- 2019. Korea.

2. Rodel Jonathan Vitor, 桑原 正貴、関澤 信一、 柄内 亮太. Effects of Virgin Coconut Oil on the Survival Rate and Neuronal Damage in the Stroke Prone Spontaneously Hypertensive Rat. 第 164 回日本獣医学会 2021 (オンライン)