

氏名(本籍地) 鈴木美季子(神奈川県)
学位の種類 博士(学術)
学位記番号 博乙第68号
学位授与年月日 平成23年3月16日
学位授与の要件 昭和女子大学学位規則第5条第2項該当
論文題目 妊娠期低栄養の出生児への影響に関する栄養生理学的研究
—動物実験によるアプローチ—

論文審査委員 (主査) 昭和女子大学特任教授 木村 修一
(副査) 昭和女子大学教授 志賀 清悟
昭和女子大学教授 戸谷 誠之
新潟薬科大学客員教授 倉田 忠男

論文審査結果の要旨

第二次世界大戦のとき、ドイツ軍に占領されたオランダの東部地域で起こった3ヶ月の飢餓状態に、妊娠期にあった母親から生まれた子どもたちが徴兵検査を受けた時、肥満が多かったという結果が発端となり、妊娠期の低栄養が生まれてくる子供の健康に大きな影響を与えることがしだいに明らかとなってきた。

Barker は初期発達の段階での低栄養状態が成人病発症に大きく影響するのは、発達段階のある時期がプログラミングを決定してしまうからであろうという仮説を提案した。

本研究は、胎児期のいかなる時期の低栄養が、生まれてくる子にどのような影響が生ずるかラットを用いて明らかにしようと始められたものである。

そのため妊娠期を3つに分けて、妊娠初期、中期、後期のそれぞれの時期に極端な制限食による低栄養にして、その影響を体重、脂肪組織重量、糖尿そして血清中脂質、などを比較検討してメタボリック・シンドロームのリスクとの関係についても考察した。妊娠期全ての期間を通して、低栄養にした群も設けた。どの時期の低栄養でも胎仔期または、授乳期に仔ラットはキャッチ・アップ現象がみられ、肥満のリスクになることが示されたが、特に前期制限は体重増加も著しく、腹腔内脂肪の増加が見られた。前期の低栄養が最も大きな影響のあることが予測されていたことから、この時期の低栄養の影響について精査した結果、レプチンは有意に高くなっており、「レプチン抵抗性」になっている可能性があり、一方アディポネクチンは低値を示す傾向にあり、肥満を助長する態勢にあることが示唆された。

本研究で最も興味のあるところは、妊娠初期における低栄養が、生まれたのちに肥満しやすいという現象を遺伝子発現の上でみられないかを検討したことである。そこで、前期制限群の母親から生まれた仔の肝臓における遺伝子発現をマイクロアレイ法で検討した結果、脂肪酸の *de novo* 合成、鎖長延長など脂肪の合成に関する酵素群の活性が高まっていることが示されており、妊娠初期の低栄養条件で生まれた仔ラットの白色脂肪組織の増加と符号していた。反対に発現が低下している遺伝子を検討したところ、免疫に関係する捕体の低下を示唆することが示された。このことは免疫機能にとって重要なリスクになることが予想される。そこで、実際に妊娠初期に低栄養におかれた母親から生まれた仔ラットの捕体価を測定してみたところ、マイクロアレイ法で示されたように捕体価が低下していた。新しい知見であり、疾患にかかりやすいという可能性が示唆されたことになる。このことは妊娠初期に低栄養状態にすると生まれた子どもは免疫能が低下する可能性を示したことになる。これまでに知られていない新しい知見である。

この研究は予想をはるかに超える膨大な *in vivo* の飼育実験をやらなければならない、さらにその上に遺伝子発現への影響をみるというエネルギーな実験を進めなければならない、この研究をここまで成就させた努力は並大抵ではない。

日本の若年女性の間にはやせ願望が強く、痩せの体格で妊婦に至る例や妊娠中過度に体重増加を気にするあまり、適切な体重増加が認められない症例も珍しくないといわれている。実際に、スリムな女性は、そうでない女性と比較して小さな児を出産しやすいと報告されている。問題なのは、これら低出生体重児が成人期において、正常および過出生体重児に比べ、メタボリックシンドローム発症のリスクが高い可能性がある。

この研究は哺乳動物における妊娠期間の栄養の大切さを明らかにするために、ラットを用いて実験を行ったもので、ただちに人間に当てはめて考えることはできないが、上記のやせ願望人間への警告になるものと期待される。

本研究は妊娠中の母親の低栄養が、生まれてくる子供のリスクにつながる可能性について少なからぬ新しい知見を示しており、将来の妊婦の食生活を考える上で多くのヒントを与えてくれる内容を持っている。審査員一同は鈴木美季子氏が博士を授与されるに十分な資格があると結論した。