

母体の妊娠期低栄養状態が出生後の仔に与える影響

—マウスをモデル動物とした遺伝子発現解析—

朝倉久子^{*1}・石野知子^{*2}

Maternal under-nutrition effects on postnatal growth — Gene expression analysis in model mouse —

Hisako ASAKURA and Tomoko ISHINO

〈抄録〉

生活習慣病は著しく増加しており、発症機序の解明と予防対策は重要な課題となっている。近年、環境因子による後天的なゲノム修飾が引き起こす遺伝子発現制御が関与する可能性が想定されており、Barker 説の発展から胎児期の低栄養曝露は、後に生活習慣病を発症する危険が高いと報告されるようになった。

本研究は、胎児期低栄養曝露が与える影響を明らかにするため、ヒトのモデル動物として胎児期低栄養マウスを作製し、摂餌量と体重の観察、肝臓における遺伝子発現の解析を行った。胎児期低栄養曝露の個体は成体期後に摂取カロリー数よりも高脂肪を多く摂取することで肥満となった。また、遺伝子発現変化は生後の餌の違いによらず確認された。このことから、胎児期低栄養曝露は遺伝子発現に影響を与え、肥満などの生活習慣病の素因形成を引き起こす危険があると示唆された。一方で、高脂肪摂取を避ける等、生活習慣の調整により発症を予防できる可能性も見えた。

Key words：胎児期低栄養、高脂肪、肥満、遺伝子発現変化、生活習慣病

I. はじめに

近年、生活習慣病が著しく増加しており、発症機序の解明と予防対策は重要な課題となっている。我が国の生活習慣病にかかる医療費は10.4兆円（2004年度）であり、国民医療費の3割に相当する。また、死因別死亡割合の約6割を生活習慣病が占めている。

生活習慣病は、環境因子と遺伝素因の複雑な相互作用により発症する代表的な多因子疾患であるが、環境因子によりもたらされる後天的なゲノム修飾による遺伝子発現制御が関与する可能性が想定されている。近年、英国を中心とした欧州の疫学的研究から「発生の重要な時期における何らかの環境要因の曝露が成人後、代謝や生理的な機能に影響する」という Barker 説が再認識され、胎児期に低栄養曝露を受けると、後に心筋梗塞、高血圧、

糖尿病など生活習慣病発症の危険が高いことが示されるようになった（Meyers, 2004：財団法人厚生統計協会、2008）。わが国でもいくつかの疫学研究があり、胎児期低栄養曝露は将来的な生活習慣病発症の要因になると考えられている（Miura, 2001: Anazawa, 2003: Tanaka, 2005）。

胎児期低栄養曝露が及ぼす影響については、より多くの検証を行い、生活習慣病との関連を追究する必要がある。しかし、既存の研究に大規模な疫学研究や医学研究は少ない。本研究は、胎児期低栄養曝露が出生後の児に与える影響を明らかにするため、ヒトのモデル動物として胎児期低栄養モデルマウスを作製した。マウスを研究に用いた理由は、①哺乳類でヒトと遺伝子にホモロジー（相同性）があり、遺伝子が詳しく解明されていること、②遺伝的背景が均一であり、短期的なライフサイクルと繁殖の早さから効率的探索が可能であるという利点によ

* 1 元東海大学健康科学研究科（School of Health Sciences, Tokai University）

* 2 東海大学健康科学部（School of Health Sciences, Tokai University）

表1 仔マウスの4つの実験群

		栄養条件（餌の種類）			
成長 段階	胎仔期	母体の食餌制限 なし	母体の食餌制限 なし	母体の食餌 3割減	母体の食餌 3割減
	成体期	CE2	QF	CE2	QF
実験群名称		胎仔期 コントロール 成体期 CE2 群	胎仔期 コントロール 成体期 QF 群	胎仔期 低栄養 成体期 CE2 群	胎仔期 低栄養 成体期 QF 群

CE2：普通飼料 QF：高脂肪飼料

る。マウスを用いた先行研究は、(Yura, 2005) が代表的である。しかし、先行研究はある特定の少数または単一遺伝子のみの追究に終わっている。生活習慣病は多因子疾患であり、網羅的な遺伝子解析が重要と考えられる。特に、脂質代謝に関連する肝臓の遺伝子発現を取り上げた研究報告は見られない。

上記より、本研究は先行研究の再現性を含め、以下2点について検討を行った。

- ①胎仔期低栄養モデルマウスから出生した仔がその後の成長過程で肥満を呈するか
 - ②胎仔期低栄養曝露が引き起こす遺伝子発現変化
- 本研究は、生活習慣病の予防対策に資することを目的に、胎仔期低栄養モデルマウスから出生した仔の成長・発達状況、遺伝子発現への影響を網羅的に解析する。

II. 研究方法

1. 実験手順

C57BL/6雌マウスを日本 SLC 社から13匹購入。妊娠日数は、交配翌日にプラグ陽性が確認された時点を妊娠0.5日とし、妊娠8.5日目に搬入した。環境変化によるストレスで流産しないように妊娠8.5及び9.5日はマウスの飼育繁殖用の普通餌 CE2(詳細は1.2に記載) と水を制限なく自由に食べさせた。妊娠10.5日目からは13匹を2群に分類。6匹はそれまでと同様に CE2と水の摂取制限を行わず自由に食べさせた胎仔期コントロール群、残りの7匹は胎仔期コントロール群が食べた餌の平均値の*3割減量を与えた胎仔期低栄養群とした（※摂餌制限は先行研究と実験条件を一致させ、再現性を図った (Yura 2005) ）。両群の栄養条件は出産日である妊娠18.5日目まで継続した。ただし、自然出産の成功と出生仔の食殺を防ぐ目的で、妊娠18.5日の夕刻に胎仔期低栄養群のみ2.5g 餌の追加を行った。出産後は、胎仔期低栄養群の

摂餌制限を解除した。新生仔は、生後25日目（生後3週齢）まで母乳育児により育てた。乳離れ後は、個体識別のために耳パンチを行い、1ケージにつき雌雄別々に3～4匹飼いを始めた。同腹のマウスが同ケージにならないように、各腹から生まれた仔マウスに無作為に番号を付け、番号順に異なるケージに収容していった。

乳離れから成体期となる生後8週齢までは、CE2を与えた。成体期からは、胎仔期の栄養条件と与える餌の種類により各ケージを4群に分類した（表1）。

仔マウスの飼育は、生後19週齢まで続けた。その後は安楽殺処分として頸椎脱臼を実施。8つの臓器（脳、肝臓、腎臓、脾臓、肺、心臓、精巣/卵巣、骨格筋）を採取し、遺伝発現の解析を行った。

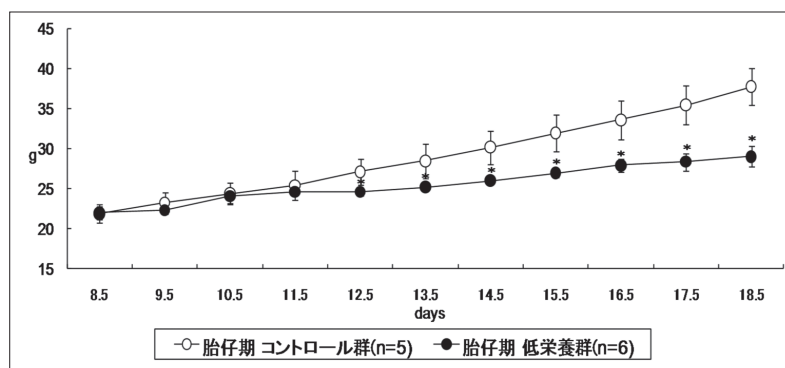
1.2 餌について

餌は日本クレア株式会社製の以下2種類を用いた：マウスの飼育繁殖用飼料である普通餌 CE2 (343.1kcal, fat 4.8%/100g) または CE2に比べて高脂肪飼料である Quick Fat[®] (405.5kcal, fat 13.6%/100g)。※以下 QF と記す。

母マウスは1回/日、仔マウスは1回/週、電子秤を用いて常に同時刻に体重と餌の測定を行った。

①母マウス

C57BL/6雌マウスの妊娠期における摂餌量の平均値は約5g 前後であり、この約2.5倍量の CE2を毎日マウスのケージに置いた。翌日、前日に置いた餌の残量を計測し、置いた餌の量と残量の差からマウスが1日に食べた餌の量を算出した。計測後、前日に置いた餌の残りはすべて破棄し、新しい餌を置いた。胎仔期低栄養群は、摂餌制限を開始した妊娠10.5日目のみ、胎仔期コントロール群と胎仔期低栄養群の妊娠8.5及び9.5日の平均摂餌量から3割減量をケージに置いた。その翌日からは、胎仔期コントロール群の前日の摂餌量から3割減量をケージに置



(各妊娠日数における両群の平均体重の比較 * : $p < 0.05$)

図1 妊娠期における母マウスの体重推移比較 (平均値±標準偏差)

くようにした。摂餌制限を開始した妊娠10.5日～18.5日間におけるマウスの平均摂餌量値±標準偏差値(単位g)/日は、胎仔期コントロール群が 4.90 ± 0.80 、胎仔期低栄養群が 3.37 ± 0.25 であり、カロリー数にして16.8kcal、11.6kcalであった。

②仔マウス

雌雄に関わらず、毎週約120gの餌を各ケージに置き、翌週残っていた餌の量との差から1週間分の摂餌量を算出した。120gは3～4匹で集団飼いをしたマウスにおける1週間分の摂餌量の約1.5倍に相当し、餌がケージ内からなくなる状態を避けた。計測後、餌の残りはすべて破棄し、新しい餌を置いた。実験群により餌の種類が分かれる成体期(生後8週齢)後も計測方法は統一した。

2. 解析方法

19週齢雄マウスの肝臓の遺伝子発現量を調べる方法として、DNAマイクロアレイを実施した。対象は、表1に挙げた4群のうち、各群から無作為に3個体を用いた。ただし胎仔期低栄養群は、生後1日目の体重が胎仔期コントロール群の腹から出生したすべての仔の平均体重の8.3割以下の個体から選定した。

DNAマイクロアレイから得られた各個体の遺伝子発現量は、群間比較を行うために正規化を行った。正規化の基準は、胎仔期コントロール・成体期CE2群3個体の遺伝子発現量の平均値とした。マウスの全遺伝子(約2万)で胎仔期コントロール・成体期CE2群の遺伝子発現量の平均値(=1とする)と比較して2倍以上の増減(Fold change)を示した3,497遺伝子を「遺伝子発現変化を生じた遺伝子」と定義し分析対象とした。さらにこのうちの101遺伝子については、生活習慣病に関連する可能性のある遺伝子として焦点を当て解析を行った。101遺伝子は、KURABO(倉敷紡績株式会社バイオメディカル部、2007)に記載されている「生活習慣病に関連

表2 新生仔体重比較(g)

	胎仔期コントロール (n=44)	胎仔期低栄養 (n=47)
平均値±標準偏差	1.2566±0.09654	1.0296***±0.01894

***: $p < 0.001$

する代表的な321遺伝子」中、Fold changeを確認した77遺伝子と、OMIM等を活用して得られた遺伝子情報(遺伝子の機能や疾病との関係性等)を参考に24遺伝子を挙げた。

3. 統計解析

解析ソフトSPSS(ver15.0)を用いて、データの特徴に合わせて下記の検定を行った。

- ① studentのT検定による2群の比較
- ②一元配置分散分析(post hoc test: Tukey)による多重比較

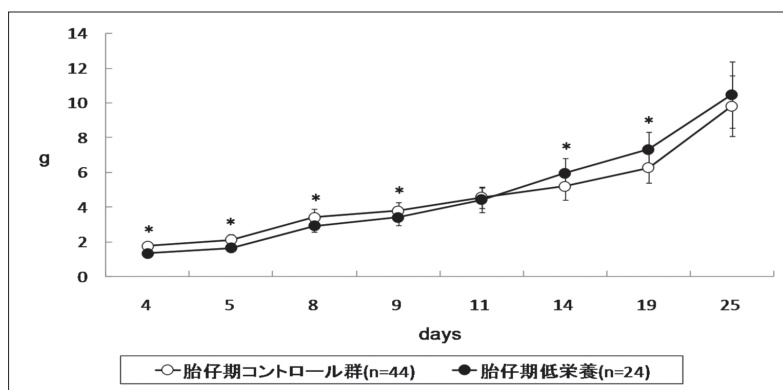
以下のマウスは、本研究の解析から除外した。

 - ①母マウス13匹中、胎仔期コントロール群と胎仔期低栄養群とでプラグ陽性であったにも関わらず、非妊娠であったマウス1匹ずつ
 - ②出生後、何らかの原因により死亡した仔マウス

Ⅲ. 結果

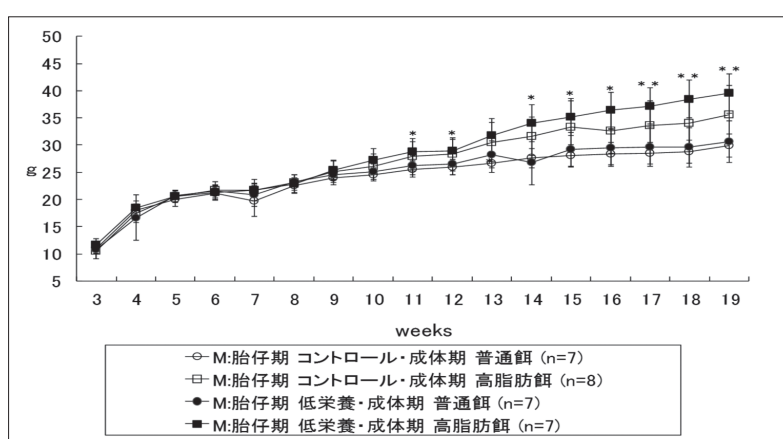
1. 体重、摂取カロリー数

胎仔期低栄養モデルの母マウスは、妊娠期間の体重増加率を胎仔期コントロール群の約7.6割に抑制することができた(図1 * : $p < 0.05$)。体重は平均値±標準偏差で示し、各妊娠日数における両群の平均体重の比較を行った。Day12.5から胎仔期低栄養群の平均体重がコントロール群に比べ有意に下回った。



(各出生後日数における両群の平均体重の比較 * : $p < 0.05$)

図2 Catch up growth (平均値±標準偏差)



(* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$)

図3 実験群別体重平均値の比較

妊娠18.5-19.5日に胎仔期コントロール群6匹中5匹と胎仔期低栄養群7匹中6匹とがそれぞれ仔を出産した。胎仔期低栄養群から出生した仔は、胎仔期コントロール群の仔に比べ有意に体重が低かった(表2)。

生後1日目、両群から出生した仔はほぼ同数であったが、生後4日に至るまでに胎仔期低栄養群から出生した仔の約半数は食殺または他の要因で死亡した。生存仔の体重を測定し、出生後からの両群の平均体重の比較を行った。

生後4-9日までの体重は、胎仔期コントロール群が有意に大きい、生後11日に追いつきが見られた(Catch up growth)(図2 * : $p < 0.05$)。

その後は胎仔期低栄養群が体重を上回るが、生後25日で体重差はなくなった。乳離れ以後も生後8週齢まで両群の体重に有意差は認められなかった。しかし、生後11週齢から雄は餌の違いによる体重差が認められた(図3)。

また、生後16週齢からは胎仔期低栄養・成体期 QF 群が胎仔期コントロール・成体期 QF 群を有意に上回った。

マウスの摂餌量から算出した摂取カロリー数の結果は、

図4に示した。図4は、生後8-19週齢までの胎仔期コントロール群と胎仔期低栄養群の仔のCE2またはQFによる摂取カロリー数の平均値を示している。胎仔期コントロール群はQF群の摂取カロリー数が有意に高いが、胎仔期低栄養群の2群に有意差は認められなかった。しかし、体重や外観(図5)では成体期QF群の方が太っていた。

2. DNA マイクロアレイ

19週齢雄マウスの肝臓を用いてDNAマイクロアレイを行った結果は、図6に示した。図は、4つの実験群における各3個体の遺伝子発現変化をクラスタリングにより階層的に可視化し、遺伝子発現変化の全体像を示している。縦軸はFold changeした遺伝子発現量の値(log)を、点の1つ1つが1遺伝子を表しており、遺伝子発現変化を生じた計3,497遺伝子を反映している。ベースラインを胎仔期コントロール・成体期CE2群とした場合に、他の3群は何らかの遺伝子発現変化を来すことが明らかとなった。特に胎仔期低栄養曝露条件下にある2群の変

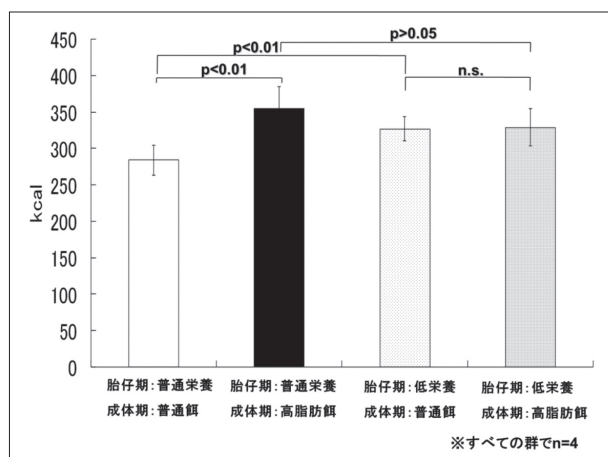


図4 雄の摂取カロリー数比較 (8-9週平均)

化は大きい。遺伝子発現変化の特徴を実験群別に記す。胎仔期コントロール・成体期 QF 群は、発現変化を示した遺伝子の総数が1,740あり、個体間のばらつきが最も多く見られた。胎仔期低栄養・成体期 CE2群は、1,071遺伝子が発現変化を生じた。個体間のばらつきも多少みられる。胎仔期低栄養・成体期 QF 群は、最も多い1,849遺伝子の発現変化を示し、ばらつきは少なく類似した傾向が見られた (図6)。

IV. 考察

結果から、胎仔期低栄養曝露が仔へ及ぼす影響として以下のことが示唆された。

1. 胎仔期低栄養曝露は肥満素因を形成し、成体期の高脂肪摂取が肥満の誘発に関係している可能性がある

出生時、胎仔期低栄養群の仔の体重は、胎仔期コントロール群の仔と比べ有意に低い (表2)。しかし、生後間もなくして Catch-up growth が見られる (図3)。これは、胎内の低栄養環境から一変し、生後十分な栄養供給が可能になったためと考えられる (Anazawa, 2003)。厳密には追いついた後に追い越しているが、乳離れをした生後25日で両群の体重差は完全になくなる。この結果は先行研究と類似している (Yura, 2005)。乳離れ以降成体期に至る生後8週齢までは、体重差がない状態が続いた。

成体期は、雄の4つの実験群で胎仔期低栄養・成体期 QF 群の体重が最も大きくなり、同じ QF を摂取している胎仔期コントロール・成体期 QF 群との比較で有意差を認めた。一方 CE2 を摂取した2群の比較は、体重に有意差を認めなかった。したがって、胎仔期の低栄養曝

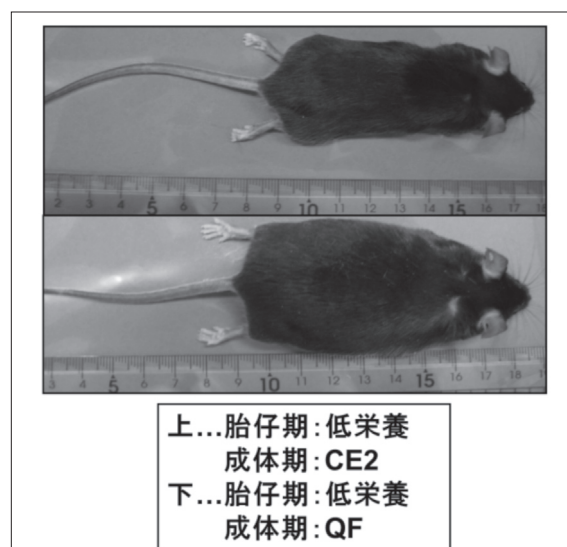


図5 胎仔期 低栄養群マウスの外観比較 (19週齢 雄)

露が引き起こす肥満は、成体期に高脂肪餌を摂取した場合にのみ誘発される可能性が示唆された。さらに体重差が認められた雄の4群間で摂取カロリー数の比較を行ったところ、胎仔期低栄養曝露条件下の2群の比較において摂取カロリー数に差がないことが分かった。つまり、摂取カロリー数よりも餌に含まれる高脂肪が肥満の誘発に関与している可能性がある。このことから、胎仔期低栄養曝露は、何らかの形で肥満の素因を形成し、成体期の高脂肪摂取が肥満の誘発に関係している可能性があると考えられた。

2. 遺伝子レベルの影響—成体期肝臓の遺伝子発現変化

DNA マイクロアレイは、1回の実験で網羅的に遺伝子発現情報を得られる画期的な技術であり、本研究のように胎仔期低栄養曝露というストレス応答によって発現量が変化する遺伝子を見つけ出す方法に有用である。

図6から、胎仔期低栄養曝露は CE2 のような普通餌を摂取した場合でも遺伝子発現変化を生ずると分かる。成体期に高脂肪餌 (QF) を摂取すると、変化はさらに大きくなる。また、胎仔期低栄養曝露群は個体間のばらつきが少なく、変化が比較的類似している。このことから、ある特定の遺伝子集団を変化させる影響があると考えられた。

遺伝子発現変化を生じた計3,497遺伝子の種類や機能は多種多様であった。生活習慣病に関連した遺伝子に焦点を当てると、KURABO 掲載の生活習慣病に関連する代表的な321遺伝子中 (倉敷紡績株式会社バイオメディカル部2007)、77遺伝子が当てはまった。また、KURABO には掲載されていなかったが、生活習慣病に

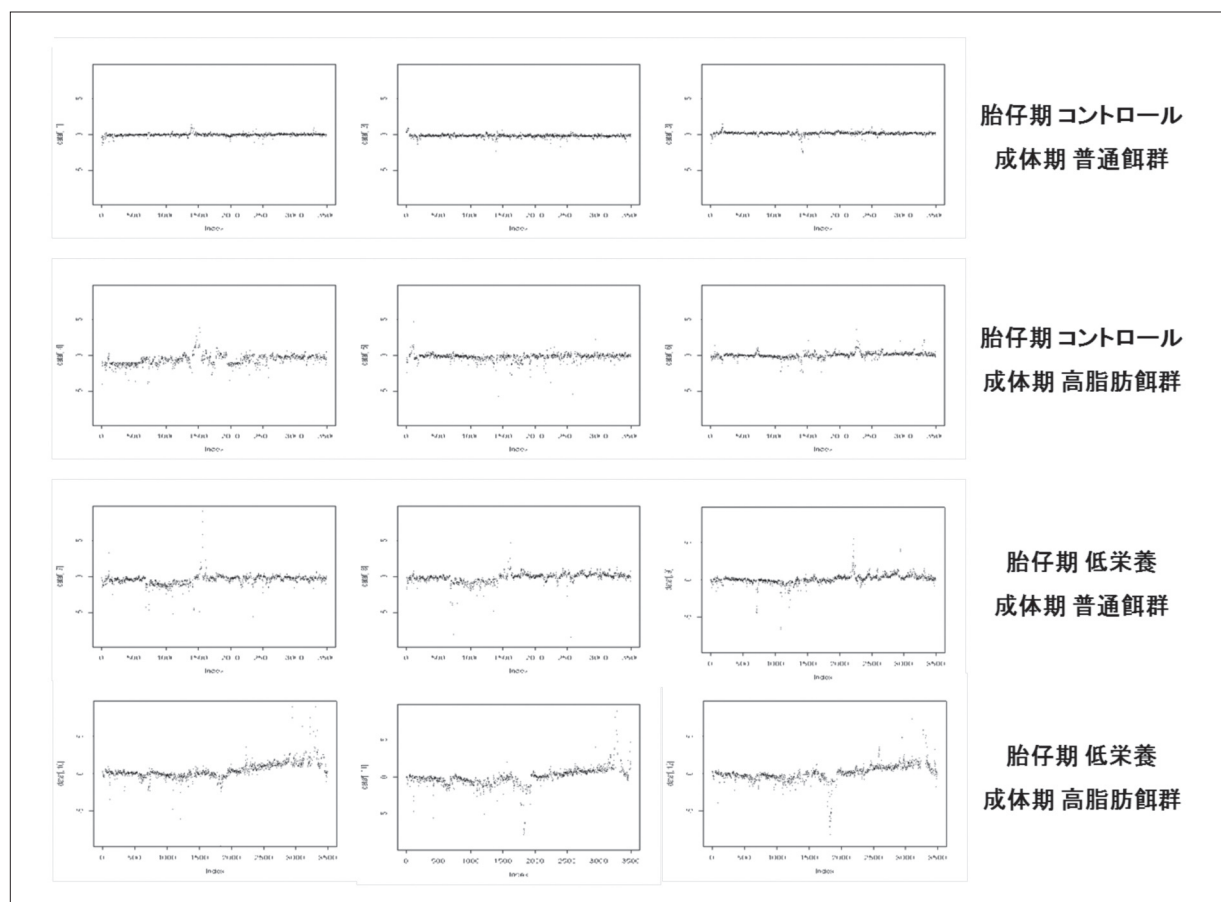


図6 雄マウス肝臓の実験群別遺伝子発現

関連すると考えられる遺伝子が少なくとも24存在した。24遺伝子は、本研究結果と既存の論文により遺伝子解析を行った結果から抽出した。上記計101遺伝子を表3に挙げた。

表3は、101遺伝子の名称と各実験群に見られた Fold change の詳細を記載している。これらの遺伝子機能は、ほとんどが脂質代謝や炎症反応に関連していた。また、生活習慣病に関連する遺伝子において発現変化が見られたのは胎仔期低栄養曝露群で、胎仔期コントロール・成体期 QF 群はほとんど発現量に変化がないか、1/2倍以下の変化を示していた。

以上から胎仔期低栄養曝露は生活習慣病の素因と関連深い遺伝子発現変化をもたらす可能性が示唆された。しかし、妊娠期の適切な栄養指導や出生後成人期に高脂肪摂取を避けるよう保健的介入を行うことで発症の予防につなげていける可能性がある。

V. 結論

1. 胎仔期低栄養曝露による肥満は、成体期後の餌の脂肪含有量に影響され、摂取カロリー数よりも摂取脂肪

の増加で肥満が誘発される可能性が示された。

2. 胎仔期低栄養曝露は、成体期雄の肝臓において、遺伝子発現変化を生じさせることが明らかとなった。また、生活習慣病の素因形成に関与している可能性のある遺伝子発現変化が含まれていると示唆された。

VI. 研究の限界

本研究は、以下の限界がある。

1. 仔マウスの死亡（食殺）等により、一度に理想の n 数を得られなかった。
2. 雌では19週齢で有意差がなかったため、胎仔期低栄養曝露条件下において成体期の高脂肪餌摂取による肥満が生ずるかどうかは、より長期間の観察を行い確認しなければならない。
3. DNA マイクロアレイは19週齢雄の肝臓のみで実施したが、その他の臓器についても追究する必要がある。また、生後の遺伝子発現変化の有無を確認し、成体期との整合性を確認することも重要である。
4. 最後に、本研究はヒトのモデル動物における内容であり、結果をヒトに応用するためにはより多くの実験

表3 生活習慣病関連遺伝子の実験群別発現値

遺伝子名	肝臓											
	胎仔期 コントロール						胎仔期 低栄養					
	成体期CE2			成体期QF			成体期CE2			成体期QF		
Acaca	1.0475	0.8569	1.0956	0.8733	0.7172	1.5166	0.8241	1.0849	1.1289	3.4098	1.6941	2.7681
Aciv	1.1873	0.7631	1.0497	0.6521	0.724	1.0529	0.7079	1.1168	1.3577	2.7734	1.354	2.1241
Acss2	1.0637	0.6641	1.2722	0.416	0.395	0.766	0.7346	1.1219	1.0392	1.0323	0.5696	1.0092
Adra1b	1.1887	0.7833	1.0281	0.3926	0.7143	0.8867	0.6591	0.7873	0.9217	0.9708	0.5654	0.6939
Agtr1a	0.9617	0.812	1.2263	0.3308	0.9481	0.8315	0.8347	1.0863	1.1125	1.1035	0.7717	0.7298
Angpt14	1.028	1.009	0.963	1.0555	0.3971	0.6873	0.6417	0.4193	0.3611	0.288	0.3193	0.3178
Ar	1.132	0.677	1.191	0.4028	0.6244	0.6656	0.6748	0.8034	0.8608	1.4846	1.1949	1.2713
Arid5b	1.055	0.901	1.044	0.611	0.571	0.876	0.346	0.368	0.232	0.34	0.369	0.243
Bcl2l1	0.8301	1.3708	0.7991	0.4838	0.6291	0.7881	0.598	0.6552	0.6672	0.6823	0.557	0.7615
Cc12	0.993	0.813	1.193	0.65	1.136	2.906	0.88	1.093	2.323	10.56	8.609	6.075
Cc15	0.7	0.5057	1.7943	0.5943	0.7363	0.7646	0.4879	0.6352	1.1486	4.0883	1.206	1.1819
Ccnd1	1.1223	0.6315	1.2462	0.7673	1.2879	0.9461	0.8531	1.2319	1.1271	3.1276	1.4437	1.7881
Cd36	1.2	0.8687	0.9313	0.5392	0.6476	1.1829	0.4457	0.6937	1.5169	3.5817	4.2035	4.1407
Cdkn1a	1.8476	0.8605	0.2919	1.0649	0.1415	0.3042	0.1773	0.1778	0.1301	0.7284	0.8166	0.4522
Ceacam1	1.0456	0.9182	1.0362	0.4961	0.8881	1.0293	0.8687	1.1241	1.0053	0.8234	0.5697	0.5507
Cebpb	0.8709	1.0137	1.1154	0.6064	0.4824	0.9609	0.4741	0.4285	0.5303	0.6604	0.9126	0.5492
Cebpd	0.8332	0.8604	1.3074	0.5458	0.4327	0.977	0.4461	0.4276	0.4177	0.6913	0.7158	0.5598
Cfd	1.6061	0.4874	0.9065	0.9235	0.1933	2.3846	0.3844	3.5621	4.4064	31.062	38.322	27.205
Cfh	0.9801	0.8243	1.1956	0.4476	0.8771	1.036	0.7246	1.0701	1.1918	1.1407	0.6243	0.6053
Crk	0.8825	0.7859	1.3316	0.4312	0.8947	1.0265	0.814	1.0143	1.2617	1.5534	1.2975	1.2555
Csf1	0.8887	0.7758	1.3355	0.5567	1.1446	1.9356	0.9231	1.1896	1.5038	2.2248	1.6214	1.5306
Cyp7a1	0.6647	0.5053	1.83	0.5039	0.773	1.0392	1.076	2.2516	0.7303	1.0696	0.6523	1.1844
Cyp8b1	0.8027	0.9741	1.2232	0.6744	0.4288	1.2202	1.197	1.5431	1.2279	1.064	0.9782	1.1804
Dlat	0.8848	0.8282	1.287	0.4418	0.9756	1.0935	0.7986	1.1151	1.3014	1.8247	1.4629	1.5511
Dld	0.9343	0.8565	1.2091	0.2962	0.7473	0.9925	0.6106	0.9724	1.393	1.5426	1.1564	0.683
Dpt	0.9635	0.8513	1.1852	1.0401	1.0188	1.2018	0.7594	1.2032	1.1837	2.7783	1.3427	1.6653
Fabp2	0.9951	1.09	0.9149	1.2293	1.0431	1.614	0.5552	0.6874	1.567	3.2261	2.9677	2.688
Fabp4	1.0661	0.8507	1.0833	1.0767	0.9101	1.3076	0.767	1.3349	1.2159	2.2082	2.3953	2.5572
Fabp7	1.1158	0.8158	1.0684	0.5986	0.7783	1.2661	1.4293	0.8276	2.0354	2.4257	1.7461	2.3129
Fasn	1.2652	0.7605	0.9743	0.9824	0.444	1.3478	0.7517	1.1744	2.2421	6.7613	3.6016	5.2953
Figf	0.9651	0.8147	1.2202	0.7438	1.5591	0.7747	0.4316	0.6288	0.7455	1.1882	0.6781	0.8407
Foxo1	0.9781	0.9309	1.0911	0.5524	0.716	0.9031	0.599	0.6555	0.6215	0.6563	0.485	0.4892
Gadd45a	0.81	0.834	1.356	1.152	2.376	3.339	1.33	2.617	4.407	8.41	5.904	8.672
Gck	1.4258	0.671	0.9032	1.5782	0.9051	1.0157	0.7639	0.7996	1.0425	2.0008	1.5649	1.6538
Hk2	1.2715	0.7875	0.941	0.8469	1.0496	1.1491	1.0383	1.4022	1.6686	4.0087	4.0646	4.6401
Hmox1	1.0612	0.96	0.9788	0.9868	1.2522	1.4913	0.8824	1.3777	1.7627	2.5231	1.071	2.3452
Icam1	0.9098	0.7977	1.2925	0.6457	1.1918	1.773	0.9974	1.3945	1.3565	2.8165	2.0937	1.8143
Igfbp1	0.958	1.3601	0.6819	0.28	0.7899	0.6136	0.5349	0.3556	0.0925	0.32	0.3459	0.1921
Igfbp2	0.8391	0.9861	1.1748	0.7298	0.8607	0.7995	1.0802	1.2029	0.4956	0.4335	0.3161	0.3289
Il17rc	0.959	0.869	1.172	2.23	1.02	1.143	1.84	2.667	2.49	2.67	3.345	2.418
Il1b	1.103	1.001	0.896	0.928	3.418	2.628	3.046	2.184	4.623	7.777	4.818	5.784
Il2b	1.121	0.923	0.957	0.882	3.518	2.927	3.229	2.192	4.823	8.133	4.871	5.817
Il3b	1.031	1.026	0.943	0.96	3.637	3.036	3.31	2.18	5.083	8.482	4.895	5.849
Il4b	1.069	1.001	0.93	0.906	3.715	2.027	3.291	2.246	4.962	8.358	5.017	6.23
Il5b	1.131	0.932	0.937	0.911	4.082	2.996	3.431	2.589	4.756	8.02	4.983	5.838
Il6b	1.111	1.057	0.832	1.003	4.42	3.432	3.377	2.874	4.954	9.959	5.834	8.237
Il6ra	0.985	0.74	1.275	0.352	0.566	0.685	0.613	0.587	0.37	0.359	0.211	0.228
Il7b	1.12	0.942	0.938	0.931	3.196	3.48	3.156	2.038	6.072	7.645	4.527	5.302
Il8b	1.081	0.935	0.984	0.72	3.249	2.672	2.679	2.333	4.829	7.765	4.243	5.69
Insig2	1.0543	0.9573	0.9885	0.7614	0.6821	1.1957	0.7673	1.0143	1.1931	2.2645	1.805	1.7864
Jun	1.0824	1.0384	0.8792	0.7741	0.8066	1.3988	1.542	1.4243	1.493	3.7172	3.1537	2.809
Klf15	1.0229	0.8192	1.158	0.5661	0.7868	0.743	0.6572	0.7659	0.6236	0.5854	0.558	0.4897
Ldlr	0.9632	0.8889	1.1479	0.5774	1.0588	1.0465	1.1304	1.588	1.7311	2.0904	1.8022	1.8662
Lpin1	1.26	0.836	0.904	0.758	0.139	0.315	0.178	0.136	0.145	0.196	0.133	0.113
Lpin2	1.439	0.713	0.847	0.669	0.301	0.389	0.216	0.174	0.25	0.255	0.252	0.265
Lpin3	1.252	0.785	0.963	0.852	0.151	0.335	0.163	0.12	0.136	0.174	0.141	0.118
Lpin4	1.306	0.8	0.894	0.866	0.155	0.32	0.164	0.115	0.132	0.168	0.132	0.11
Map2k6	0.938	0.5507	1.5113	0.3619	0.6152	0.6034	0.8909	0.8613	0.8327	0.5368	0.4494	0.5873
Mbd1	1.145	0.869	0.986	3.696	0.743	0.834	0.348	0.296	0.281	0.404	0.302	0.294
Mdh1	0.8009	0.8993	1.2998	0.4613	0.7981	0.844	0.5352	0.8448	1.0163	0.5541	0.6383	0.5881
Mogat1	1.096	0.979	0.926	0.722	0.334	1.77	0.532	0.935	2.954	8.556	8.783	10.06
Nfkb1	0.9812	0.8447	1.1741	0.9028	1.0206	1.1122	0.5243	0.4606	0.9897	1.1619	0.8195	0.8079

Pbef1	1.1171	0.8141	1.0688	0.5105	0.8375	1.0555	0.4861	0.6765	1.0816	1.7343	1.59	1.1237
Pdk4	0.6794	1.8722	0.4484	0.2402	0.2949	0.3752	0.4105	0.4844	0.4235	1.3191	1.0147	1.0743
Pfkfb3	0.726	0.55	1.725	0.543	0.193	0.473	0.185	0.178	0.231	0.404	0.299	0.28
Pi4k2b	1.079	0.8571	1.0639	0.862	0.7394	0.824	0.4869	0.6097	0.8033	1.1501	0.9615	0.7606
Pik3r1	0.8978	0.7989	1.3033	0.7138	0.8328	1.247	0.4976	0.6765	1.0755	1.3769	1.3272	1.416
Pklr	1.0318	0.8033	1.1649	1.0358	0.4545	1.6706	0.9921	1.2461	1.7609	3.608	1.9668	2.9665
Pkm2	1.0826	0.9074	1.0099	0.9234	0.8003	1.1325	0.9695	1.2349	1.4169	2.2078	1.6133	1.7786
Plcg1	1.0305	0.8157	1.1538	0.4359	0.8353	0.9961	0.7089	0.844	1.0994	0.9318	0.7321	0.7369
Pparg	0.9167	0.7929	1.2904	0.4457	0.5572	1.0891	0.7361	1.0137	1.7697	2.8486	3.7251	2.4713
Ppargc1a	0.9465	1.0339	1.0196	0.328	0.6052	0.4172	0.4932	0.4455	0.613	0.4045	0.3244	0.3951
Ppargc1b	0.7609	1.1317	1.1074	0.3448	1.0043	0.9144	0.7027	0.6218	1.0034	0.583	0.5611	0.7842
Prkag2	1.0126	0.9074	1.0801	0.3497	0.8064	0.88	0.643	0.7844	1.0642	0.9374	0.7756	0.9701
Prkcb1	1.0329	0.7951	1.172	1.0713	0.9864	1.1444	0.9747	1.429	1.3358	2.0674	1.5096	1.7632
Pygb	1.0275	0.9328	1.0397	0.6357	0.8757	1.0771	0.8118	1.374	1.5445	2.1101	1.7235	1.459
Pygl	1.4158	0.7973	0.7869	0.9331	0.7405	0.6495	0.5423	0.4582	2.601	1.603	0.5799	0.8958
Rab3il1	0.8902	1.1272	0.9826	0.9063	0.0916	1.6253	0.8781	1.6537	1.321	2.2372	1.5026	1.8938
Raf1	0.8567	1.0109	1.1323	0.5129	0.9248	1.0139	2.5243	1.7956	0.9788	1.3063	0.8499	0.926
Rgs2	1.0492	0.8532	1.0976	0.8186	0.9905	1.2395	0.7703	1.2231	1.9824	2.525	2.025	2.3032
Rpl13	0.8846	0.8951	1.2202	0.5975	0.9957	0.8771	0.4559	0.512	1.0415	1.2103	0.903	1.0269
Rps6ka1	0.9231	0.7808	1.2961	0.8166	0.5355	1.2407	0.8417	1.1111	1.4598	2.4923	2.7326	2.62
S3-12	0.979	0.762	1.259	0.277	0.594	0.737	0.183	0.174	0.719	3.047	3.679	2.339
Scaea3	0.9275	0.8475	1.225	0.4847	0.9854	0.8899	0.9327	1.3459	1.0105	1.688	1.091	1.3947
Slc2a2	0.9398	0.7836	1.2766	0.4961	0.4395	1.09	0.9038	1.0907	1.3125	1.4221	1.1036	1.569
Slc2a5	0.6277	0.9039	1.4684	0.7462	0.847	1.3576	1.4175	1.824	2.1759	1.271	1.0835	2.0085
Slc6a6	0.8906	0.8519	1.2935	0.4971	1.2006	1.012	0.7958	1.1354	0.94	1.2968	0.8569	0.8475
Slco1a4	0.745	0.701	1.553	0.196	1.335	0.517	0.451	0.467	0.397	0.478	0.334	0.859
Smad3	0.8092	0.9085	1.2823	0.3528	1.1768	0.9864	0.7741	1.0491	1.0791	1.0052	0.661	0.735
Socs3	1.2456	1.0578	0.6966	0.4524	2.1239	2.0708	0.5035	0.6921	1.0693	1.3683	1.0995	0.7332
Sparc	1.0249	0.8529	1.1221	0.8496	1.002	1.1006	0.8898	1.3749	1.1481	2.0263	1.8988	2.0697
Sqle	0.94	0.867	1.193	0.164	0.195	0.192	0.451	1	0.949	0.245	0.128	0.23
Srebf1	0.95	0.5838	1.4663	0.5681	1.9027	1.6947	1.5443	2.8632	2.4424	3.8228	3.4163	3.2482
Stat5b	0.9043	0.9028	1.1928	0.9213	0.7671	0.7457	0.7881	0.6239	0.8513	0.7809	0.4154	0.8488
Tcf712	0.801	0.801	1.3981	0.4365	1.0085	0.9841	0.8509	1.146	1.2188	1.0167	1.0651	0.8319
Tek	1.0227	0.8068	1.1705	0.4545	0.7091	0.8947	0.7648	0.909	1.3065	1.3528	1.219	1.2093
Tgfb1	1.0029	0.9059	1.0912	0.939	1.1433	1.3055	1.0605	1.5761	1.2957	2.1013	1.5864	1.7658
Thrb	1.1003	0.9148	0.9848	0.762	0.8571	1.3545	0.4764	0.8724	1.1914	0.8006	0.5979	0.63
Ucp2	1.0193	0.8297	1.151	0.8536	0.8721	1.1319	0.9925	1.3635	1.6	2.2299	2.3042	2.0704
Vegfa	0.9683	0.854	1.1777	0.3977	0.9435	0.9387	0.4973	0.592	1.0164	1.0915	0.8395	0.7569
Vldlr	1.2935	0.6532	1.0533	0.202	1.0588	0.9408	0.3892	0.4559	0.8653	2.9697	2.7543	3.3706

を重ね、様々な側面から研究の整合性を追究することが重要である。

VII. 終わりに

研究結果から、肥満の素因を保有していたとしても、生活習慣や環境要因の調整を通して病気の発症を予防できる可能性があることを提言したい。周産期医療の現場で活躍するスタッフへの関心を引き起こすきっかけとなり、生活習慣病の予防対策へ寄与できるよう疫学的、実験的、臨床的側面から今後さらなる研究の発展を願う。

参考文献

Katsuyuki Miura, Hideaki Nakagawa, Masaji Tabata et al. (2001): Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years, American Journal of Epidemiology, 153, pp.783-789.
倉敷紡績株式会社バイオメディカル部 (2007) : 生活習慣病研究用12検体 DNA マイクロアレイ、<http://www.kurabo.co.jp/bio/>

co.jp/bio/

Meyers WC, Johnson JA, Klardie K, et al.(2004): Integrating the principles of evidence-based practice:prognosis and the metabolic syndrome, Journal of American Acad Nurse Practice, 16, 178-180, 182, 184.

Shigeo Yura, Hiroaki Itoh, Norimasa Sagawa, et al.(2005): Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition, Cell Metabolism, 1, pp.371-378.

Sonoko Anazawa, Yoshihito Attsumi, & Kempei Matsuoka (2003): Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population, Diabetes Care, 26, pp.2210-2211.

Yukie Tanaka, Toru Kiuchi, Keisuke Nagisaki, et al.(2005): Lower Birth weight, and visceral fat accumulation are relates to hyperinsulinemia and insulin resistance in obese, Japanese children, Hypertension Research, 28, pp.529-536.

財団法人厚生統計協会 (2008) : 国民衛生の動向、55, pp.43-47, pp.79-94.

Abstract

Life-style related disease has increased at an alarming rate in Japan and is now a world-wide public health problem. That is often associates with metabolic syndrome.

More recently, epidemiological and experimental evidences suggest that maternal under-nutrition is closely associated with life-style related disease, giving rise to the concept of “developmental origins of health and disease”.

Here we report a mouse model in which offspring with under-nutrition in fetal period (U offspring) developed apparent obesity when fed a Quick Fat, whereas U offspring with CE2 diet did not. However, even the latter exhibited significant gene disorder compared to offspring with normal nutrition in the fetal period (N offspring). It suggests that maternal under-nutrition leads to shift of gene expression profile and is one of contributing factors of life-style related disease. In conclusions, the trigger factor of the U offspring to develop obesity is taking more animal fat than taking more calories, and maternal under-nutrition causes change of gene expression profiles of the male U offspring compared to the male N offspring even in CE2 diet. Therefore, metabolic disorders in obesity may be the result of damage in fetal period.

Key words: Maternal under-nutrition, High fat, Change of gene expression, Life-style related disease

