

15-5 胎生期の低栄養が成人後の肥満発症の危険因子となる機序の解析—diet-induced thermogenesis (DIT) の視点から—

京都大学¹, 京都大学第二内科²

伊東宏晃¹, 佐川典正¹, 由良茂夫¹, 角井和代¹, 竹村真紀¹, 川村 真¹, 小川佳宏², 中尾一和², 藤井信吾¹

【目的】胎生期の低栄養は成人後の肥満など生活習慣病の危険因子であると疫学的に報告されている。一般に高脂肪食などで過剰摂取されたエネルギーは酸素消費の増加を伴う熱産生 (diet-induced thermogenesis; DIT) により消費され、残りが脂肪組織に蓄積される。今回、我々は母獣摂食制限によるマウス IUGR モデルを作成、成長後に高脂肪食負荷を行い、エネルギー消費および蓄積を検討した。【方法】施設内動物実験委員会の承認を得て、妊娠マウスに自由摂食 (n=9) と摂食制限 (妊娠10.5日より自由摂食の70%, n=9) を行った。両群の出生仔に9週齢より普通食 (脂肪含量4.4%) または高脂肪食 (脂肪含量60%) を与え、17週齢に閉鎖測定系 MK-5000RQ (室町機械) を用いて酸素消費量、二酸化炭素産生量、体温など DIT を測定し、体重増加ならびに摂食量と比較した。【成績】摂食制限群の新生仔の平均重量 (IUGR 群: 0.81g) は自由摂食群の新生仔 (対照群: 1.14g) より低値を示した (P<0.0001) が、その後 catch-up し8週齢では両群間に差を認めなかった。IUGR 群では高脂肪食により9~17週までに10.0g の体重増加を認め、対照群 (7.5g 増加) と比較して有意に肥満をきたした (P<0.01)。この間の総カロリー摂取量に有意差を認めなかった。対照群に高脂肪食を投与した群 (n=15) では、普通食群と比較して酸素消費量、二酸化炭素産生量、体温はそれぞれ17%, 8%, 0.36度有意に上昇し (各々 P<0.05) DIT を認めたが、IUGR 群に高脂肪食を投与した群 (n=13) では全て有意な上昇はなく、DIT の低下を認めた。【結論】胎生期の低栄養状態は DIT を低下させ、成人期の高脂肪食などの生活習慣により肥満の発症要因となる可能性が示唆された。

15-6 重症新生児仮死児における血清イオン化カルシウム値に関する検討

富山医薬大¹, 鹿児島市立病院²

米田 哲¹, 酒井正利¹, 佐々木泰¹, 山岸直子¹, 塩崎有宏¹, 齋藤 滋¹, 茨 聡², 丸山有子², 丸山英樹², 加藤英二²

【目的】大量のイオン化カルシウム (iCa) の細胞内への流入は細胞死を引き起こす。我々は重症新生児仮死児の出生早期 (初回排尿前) の血清 iCa ([iCa]s) が正常児の値に比し有意に低下し、予後不良児においてはさらにその値が低下することを報告した。しかし [iCa]s の低下が低酸素ストレスによる iCa の細胞内への流入によるものか、尿中への排泄によるものか明らかなでない。今回その機序を明らかにする目的で、動物実験にて検討した。【方法】1) 7生日ラットの左総頸動脈を結紮した Levine 群 (低酸素性虚血性脳症モデル) と結紮しない非結紮群を作成し、手術後6時間の回復期を経て37°C 8%酸素2時間の負荷をあたえ1時間の回復後の [iCa]s を、低酸素負荷を与えない非低酸素群の値とそれぞれ比較検討した。2) 尿中への Ca の排泄が全くない両側腎摘出モデルを作成し、1) と同様に [iCa]s を比較検討した。【成績】1) 非結紮-低酸素群 (n=7) および Levine-低酸素群 (n=7) の [iCa]s はそれぞれ 1.25 ± 0.09 mmol/L, 1.26 ± 0.03 mmol/L であり、非低酸素群 (n=7) の値 1.46 ± 0.03 mmol/L に比し有意に低下した (P<0.0001, P<0.0001)。2) 腎摘出モデルにおける [iCa]s は、非結紮-低酸素群 (n=11) および Levine-低酸素群 (n=10) でそれぞれ 1.14 ± 0.10 mmol/L, 1.17 ± 0.08 mmol/L であり、非低酸素群 (n=12) の値 1.33 ± 0.08 mmol/L に比し有意に低下した (P=0.0002, P=0.0003)。【結論】本研究から低酸素負荷により [iCa]s は、腎障害による腎臓からの排泄にかかわらず低下することが判明した。この事実から重症新生児仮死児の出生早期の [iCa]s の低下は、細胞内への大量の iCa の流入を示唆し、広範な臓器障害を反映する可能性が強くなった。

15-7 ラット胎仔視床下部における NOS mRNA の発現およびそのストレスへの応答

日本医大

五十嵐健治, 明楽重夫, 吉田有里, 中川道子, 石川温子, 竹下俊行

【目的】Nitric Oxide (NO) はストレスに対する視床下部 CRH 分泌を修飾していると考えられているが、詳細は未だ不明である。今回我々はラット胎仔感染モデルを用いて iNOS および nNOS mRNA の発現および Lipopolysaccharide (LPS) 負荷に対する応答様式を検討した。【方法】妊娠20日において胎仔を帝王切開にて娩出させ、直ちに37°C、湿度100%のチャンバー内において、LPS 群 (n=12) には LPS (400μg/100g 体重) を、対照群 (n=12) には生食を投与し、さらに3時間保育した。帝王切開直後、および保育3時間後に胎仔を断頭し、胎仔脳をグルタルアルデヒドにて固定し凍結保存した。脳の冠状凍結切片作製後、iNOS および nNOS について 35S-UTP 標識 antisense RNA Probe を作製し、in site hybridization 法を施行、その発現を Optical Density を用い半定量した。【成績】対照群において nNOS は大脳、視床下部室傍核などひろい範囲に発現していた。その発現は LPS 群によっても増強は認められなかった。(ROD 値11.2 vs 11.4) 一方 iNOS は対照群においては発現が認められなかったが、LPS 群にて視床下部室傍核に限局して発現が認められた。(ROD 値16.4) 【結論】胎齢20日ラット胎仔では nNOS mRNA はすでに発現されており、ストレスには iNOS mRNA が応答していた。この発現様式は、成獣において報告されてきた発現様式と同一であり、ラット胎仔においても NO の CRH 分泌修飾機構が作動していることが示唆された。