



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The effects of maternal polyphenol intake during lactation on lipid metabolism in adult rat offspring [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山崎, 尚二郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健)
Dissertation Number	甲第14422号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81574
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shojiro_Yamasaki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（保健科学）

氏名：山 崎 尚 二 郎

学位論文題名

The effects of maternal polyphenol intake during lactation on
lipid metabolism in adult rat offspring

(授乳期母親のポリフェノール摂取が成熟期仔ラットの脂質代謝に及ぼす影響)

トリグリセリド(TG)、コレステロール(CH)、脂肪酸(FA)といった脂質は、エネルギー源としてだけでなく、ホルモンや細胞膜の原料として利用されるなどヒトにとって欠かすことのできない栄養素である。これら脂質の代謝は肝臓を中心として制御されているが、エネルギーや脂質の過剰摂取が続くと、肥満、高脂血症、脂肪肝といった脂質代謝異常が生じる。さらにこれらの代謝異常はより深刻な生活習慣病のリスク要因であることがわかっている。代謝異常や生活習慣病の発症要因として、胎児期や授乳期といった発達期における母親の栄養状態が、子どもの将来的な様々な疾患リスクと関係していることが近年の研究によって明らかにされつつある。これまでの研究により、子どもの発達期における母親の低栄養状態が、成熟期の疾病リスクを増加させることが示されており、加えて最近では子どもの発達期における母親の過剰栄養の問題性も明らかとなってきた。

植物由来ポリフェノール(PPh)は多くの生理活性を持つことが報告されており、生活習慣病及び脂質代謝異常の予防や改善効果が期待されている。母親が PPh を摂取することによる子どもへの影響についても研究が行われているが、摂取する時期や、栄養環境によって影響の大きさが異なることが示唆されている。授乳期母親の栄養状態は妊娠期母親のものに比べて子どもの脂質代謝への影響が大きいことが示唆されているが、授乳期にのみ母親が PPh を摂取することによる子どもの脂質代謝に対する作用に関する研究は少ない。また、子どもの成熟期における変化を調べた研究も限られており、授乳期母親の PPh 摂取が成熟期の子どもの脂質代謝に及ぼす影響は明らかになっていない。そこで本研究では授乳期母親の PPh 摂取が成熟期仔ラットの脂質代謝に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

第一に、標準的な栄養環境における授乳期母親の PPh 摂取による成熟期仔ラットの脂質代謝への影響を検討した。実験には Wistar 系ラットを用い、母親に与える PPh はレスベラトロール(RSV)とした。与える食餌が妊娠期/授乳期/離乳後の仔ラットの順に標準食(CON)/CON/CON(CON 群)、CON/CON+RSV (20mg/kg weight)/CON(RSV 群)となるよう 2 群に分け、雄性仔ラットを 36 週齢まで飼育した。CON 群と比較して RSV 群では体重が減少するとともに血中 CH 濃度が低下していたが、肝臓 TG 及び CH 濃度には有意な差は認められなかった。肝臓中 CH 代謝関連タンパク量について、RSV 群の肝臓では有意に低値の HMGCR、有意に高値の LDLR、及び SREBP-2 の活性化抑制が認められた。本研究の結果は RSV 群の肝臓における CH 合成の抑制と脂質取り込みの促進を示しており、これらは肝臓中 CH 濃度が維持されたまま血漿中 CH 濃度が低下した機序と考えられる。授乳期母親の RSV 摂取による仔ラットの TG 代謝への影響を検討した先行研究では、血中 TG 濃度の低下及び肝臓中 FA 合成の抑制を報告している。LDLR は CH とともに TG の取り込みにも関与しているため、授乳期母親の RSV 摂取は肝臓での脂質の合成抑制と取り込みの促進により血中脂質濃度を低下させると考えられる。また、妊娠期母親に RSV を与えた他の研究では通常の栄養環境での子どもの血中 CH 濃度に有意な変化が報告されていないことを鑑みると、母親が RSV を摂取する時期が

子どもの脂質代謝への影響にとって重要であると考えられる。以上の結果より、授乳期母親の RSV 摂取は標準的な栄養環境において、36 週齢仔ラットの肝臓における脂質代謝関連タンパク量と活性の変化を介して血漿中脂質濃度を低下させることが示された。

次に、ラットに高脂肪食(45% fat; HFD)を与えることで異常な栄養環境における授乳期母親の PPh 摂取が成熟期仔ラットの脂質代謝に及ぼす影響を検討した。実験には Wistar 系ラットを用い、カテキン等の PPh を豊富に含む緑茶抽出物(GTE)を与えた。与える食餌が妊娠期/授乳期/離乳後の仔ラットの順に CON/CON/CON(CON 群)、HFD/HFD/HFD(HF 群)、HFD/HFD+GTE(0.24%)/HFD(GTE 群)となるように 3 群に分けた。雄性仔ラットを 51 週齢まで飼育し、血液と臓器を採取した。血漿中及び肝臓中の脂質濃度を LabAssay kit を用いて測定し、肝臓中脂質代謝関連タンパク量はウェスタンブロット法を用いて測定した。統計分析は ANOVA の後に多重比較検定を行った。CON 群と比較して HF 群では体重の有意な変化はなかったが、肝臓中 TG 及び CH 濃度は有意な高値を示し、血漿中 TG 及び CH 濃度は有意に低下した。GTE 群では体重及び脂肪組織重量は他の 2 群より有意に増加していたが、HF 群に見られた血漿中及び肝臓脂質濃度の異常が軽減されており、CON 群と有意な差はなかった。肝臓における TG 代謝関連タンパク量について、HF 群では CON 群と比較して FAS、ACC、SREBP-1、DGAT-2、LCAD 量が有意に低下し、DGAT-1 量は有意に高値を示した。GTE 群では CON 群と比較して DGAT-2 量は低値を示したが、その他のタンパク量には有意な差はなかった。また、GTE 群では HF 群と比較して DGAT-1 量は有意に低下していた。CH 合成酵素である HMGCR 量に 3 群間で有意な差はなかった。TG 及び CH の両方の代謝に関わるタンパクでは、HF 群で他の 2 群と比較して MTTP の低下と LDLR の有意な高値が示された。本研究の結果は、HF 群で認められた肝臓への脂質蓄積が、LDLR による血中からの脂質取り込みの促進と MTTP による血中への供給の抑制によって生じていることを示唆している。また、HF 群では FA 生合成が低下する一方で食餌由来 FA を用いた TG 合成が促進されていることも TG 蓄積に関与していると考えられる。GTE 群では脂質の取り込み、外因性 FA 由来の TG 合成、FA の生合成及び血中への脂質供給に関するタンパク量がそれぞれ CON 群レベルまで改善された。先行研究では肝臓での脂質合成を促進すると、肝臓へ脂質が蓄積した一方で脂肪組織への脂質蓄積が阻害されたという報告がある。HF 群の肝臓では脂質代謝の変化に伴い、通常脂肪組織に貯められるはずの脂質が肝臓へと蓄積されてしまったと考えられる。一方、GTE 群では肝臓での脂質代謝が改善されたことで、肝臓への脂質蓄積が軽減され、脂肪組織重量及び体重の増加につながったと考えられる。以上の結果より、胎児期から継続する HFD 環境において 51 週齢仔ラットに誘導する肝臓への脂質蓄積と、それに対する授乳期母親の GTE 摂取による保護作用が示された。また、肝臓中脂質代謝関連タンパク量の測定によって、HFD 環境では仔ラットの肝臓での脂質合成や取り込みが促進される一方で血中への供給が減衰すること、それに対して授乳期母親の GTE 摂取は仔ラットの肝臓での脂質代謝異常の改善を介して肝臓への脂質蓄積を抑制することが明らかとなった。

本研究では 2 つの動物モデルを用いた実験によって、授乳期母親の PPh 摂取は通常栄養環境、高脂肪食環境の両方で成長後の仔ラットの脂質代謝に作用することを明らかにした。また、その機序となる肝臓中脂質代謝関連タンパク量や活性の変化を示した。授乳期母親の PPh 摂取による影響が仔ラットの成熟期まで及ぶメカニズムや、子どもが成長していく中での経時的な代謝変化に関する検討は今後の課題であるが、本研究により授乳期母親の PPh 摂取による子どもの肝臓保護作用、及び脂質代謝異常を含む疾患を長期的に予防する可能性が示された。