

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	藤井 剛
論文題目	Branched-chain amino acid supplemented diet during maternal food restriction prevents developmental hypertension in adult rat offspring (摂餌制限妊娠ラットへの分岐鎖アミノ酸添加餌の投与は仔の成長後の血圧上昇を予防する)		
(論文内容の要旨)			
妊娠中の母体低栄養は子の成長後の血圧上昇を生じることが疫学的に知られている。実験的には妊娠母獣の摂餌制限または低蛋白餌の給餌によって、出生した仔の成長後の血圧が上昇することが示されている。一方、妊娠中摂餌制限を行った場合でも、高蛋白餌を用いた摂餌制限では仔の成長後の血圧上昇が見られず、これら妊娠中の母獣と胎仔の血漿中分岐鎖アミノ酸濃度が上昇していることが報告されており、分岐鎖アミノ酸は仔の成長後の血圧調節と関連することが示唆される。 本論文では、摂餌制限した母獣の餌中分岐鎖アミノ酸量を増加することにより、仔の血圧上昇を改善できる可能性を想定し、妊娠ラット摂餌制限モデルを用いて検討した。腎臓の糸球体数やアンギオテンシン II 受容体の発現が血圧の重要な調節因子であることが知られているため、併せてこれらを検討した。 方法は、妊娠ラットを下記の4群のいずれかに無作為に割り当て、妊娠 7.5 日目から妊娠 21.5 日目まで摂餌制限した。摂餌制限群 (UN: Undernutrition) は自由摂餌群 (NN: Normal Nutrition) の 30%の給餌量とし、餌は普通餌 (SD: Standard Diet) または普通餌と等カロリーで、含まれる分岐鎖アミノ酸量を倍量とした分岐鎖アミノ酸添加餌 (BCAA: Branched-chain amino acid supplemented diet) のいずれかを用いた。 1) 自由摂餌普通餌群 (NN-SD 群) 2) 自由摂餌分岐鎖アミノ酸添加餌群 (NN-BCAA 群) 3) 摂餌制限普通餌群 (UN-SD 群) 4) 摂餌制限分岐鎖アミノ酸添加餌群 (UN-BCAA 群) 一部の母獣では分娩予定日直前に胎仔のサンプリングを行った。また残りの母獣は出産させ、仔の成長後の収縮期血圧を測定し、さらに 30 週齢時に腎臓を採取した。仔の解析にはオスのみを使用した。 出生仔の収縮期血圧は生後 4 週齢では 4 群間に差を認めなかったが、8 週齢、16 週齢では UN-SD 群でのみ他の 3 群に比べ有意に上昇が見られた。すなわち、母獣への分岐鎖アミノ酸添加餌の給餌により、摂餌制限による仔(UN-BCAA 群)の成長後の血圧上昇は改善された。腎臓の糸球体数は胎生期、30 週齢時ともに UN の両群で NN 群に比べ有意に減少していた。 UN-SD 群と UN-BCAA 群の間に有意差は認めなかった。従って、腎臓糸球体数の変化は UN-BCAA 群の血圧改善に寄与していないと考えられた。また 30 週齢の腎臓におけるアンギオテンシン II 受容体の遺伝子発現は、type1 受容体は 4 群間に差を認めず、type2 受容体(ATR 2)が UN-BCAA 群で有意に高値を示した。腎臓における ATR2 の蛋白発現も UN-BCAA 群で亢進していた。ATR2 は血圧上昇作用をもつ type1 受容体の作用と拮抗することが知られており、腎臓における ATR2 発現増加が血圧の改善に関与している可能性が示された。 以上のように、分岐鎖アミノ酸摂取の増量により、母獣低栄養による胎仔成長後の循環器への悪影響が軽減できる可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨)

妊娠中の母体低栄養は子の成長後の心血管障害の発生頻度を増加することが知られている。その機序の一つとして、子の成長後の血圧上昇が関与する可能性が動物モデルによる検討から示唆されている。本研究は、ラット母獣の低栄養状態において分岐鎖アミノ酸摂取量を増加することにより、仔の血圧上昇を改善できる可能性を想定し、母獣摂餌制限モデルを用いて検討したものである。ラットに普通餌を給餌し、妊娠中期以降に摂餌制限すると、仔の成長後に血圧上昇を認めた。ところが、普通餌と等カロリーで、分岐鎖アミノ酸を増量した分岐鎖アミノ酸添加餌を用いると、母獣摂餌制限による仔の成長後の血圧上昇が改善した。摂餌制限による血圧上昇の一因とされる糸球体数減少は、分岐鎖アミノ酸添加餌で改善されなかった。一方、腎臓におけるアンギオテンシン II 受容体遺伝子発現は、血圧上昇作用をもつ type1 受容体には各群間で差を認めず、type1 受容体の作用と拮抗する type2 受容体(ATR 2)が摂餌制限分岐鎖アミノ酸添加餌摂取群で有意に高値を示した。ATR2 の蛋白発現もこの群で亢進しており、血圧改善に関与する可能性が示された。

以上の研究は母体の分岐鎖アミノ酸摂取の増量により、母体低栄養による子の成長後の血圧上昇を予防できる可能性を示し、周産期医学の発展に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 3 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。