

京都大学	博士（医学）	氏 名	最上 晴太
論文題目	Isocaloric high-protein diet as well as branched-chain amino acids supplemented diet partially alleviates adverse consequences of maternal undernutrition on fetal growth (等カロリー高蛋白餌または分岐鎖アミノ酸添加餌は母獣低栄養による胎児発育への悪影響を部分的に改善する)		
(論文内容の要旨)			
妊娠中の母体低栄養は子宮内胎児発育遅延（IUGR）を生じることが疫学的に知られている。また、実験的にも妊娠中の母獣にカロリー制限を加えたり、低蛋白餌を投与すると IUGR を生じるため、正常な胎生期発育には母体の十分なカロリーまたは蛋白質の摂取が必要であることが示唆される。一方、IUGR 児では臍帯血中の分岐鎖アミノ酸（BCAA: バリン・ロイシン・イソロイシン）濃度が正常児に比べて有意に低値であることが報告されており、BCAA は胎児発育を調節する重要な因子であることが注目される。 一方、妊娠中には医学的理由により時に母体へのカロリー制限が必要となることがある。このようなカロリー制限下でも、摂取する蛋白質やアミノ酸の量を維持すれば、カロリー制限による影響を軽減できるのではないかと想定し、妊娠マウス摂餌制限モデルを用いて母獣への高蛋白餌や BCAA 添加餌の投与が胎仔発育に及ぼす影響を解析した。 方法は、妊娠マウスを妊娠 10.5 日目から妊娠 18.5 日目まで下記の通りカロリー制限した。摂餌制限群（UN: Undernutrition）は自由摂餌群（NN: Normal Nutrition）の 70% のカロリーを摂取するように調整した。餌は 1）普通餌（蛋白質 20%を含む）、2）高蛋白餌（蛋白質 40%を含む）、および 3）BCAA 添加餌（普通餌に含まれる BCAA 量の倍量の BCAA を含む）のいずれかを用いた。妊娠マウスを 1) 自由摂餌普通餌群（S-NN: NN with Standard diet） 2) 摂餌制限普通餌群（S-UN: UN with Standard diet） 3) 摂餌制限高蛋白餌群（HP-UN: UN with High-Protein diet） 4) 摂餌制限 BCAA 添加餌群（BCAA-UN: UN with BCAA-supplemented diet） のいずれかの群に無作為に割り当て、妊娠 18.5 日目に子宮切開しサンプリングを行った。 胎仔重量は、UN の各群で、S-NN に比べて有意に低値を示したが、HP-UN および BCAA-UN では、S-UN に比べて有意な改善をみた。このとき、胎児発育の重要な調節因子である insulin-like growth factors (IGFs)につき、胎仔肝臓における遺伝子発現を定量 PCR 法により検討したところ、IGF-I および IGF-II 発現は HP-UN および BCAA-UN では、S-UN に比べて有意に高値を示した。この IGFs の変化は Western blots 法により蛋白レベルでも確認できた。また HP-UN では S-UN に比べて母獣および胎仔血中の BCAA 濃度が有意に上昇していたが、胎盤における BCAA 輸送蛋白の遺伝子発現には差を認めなかった。母獣および胎仔の血糖値・血漿インスリン値は、HP-UN および BCAA-UN と S-UN との間に差を認めなかった。 母獣への高蛋白餌または BCAA 添加餌の投与により、摂餌制限による IUGR は部分的に改善された。この機序として、摂取されたアミノ酸の中でも特に分岐鎖アミノ酸が、胎仔肝臓における IGF-I および IGF-II を増加させ、胎仔発育の改善に寄与していると考えられた。妊娠中の母体にカロリー制限が必要となるような状況でも、蛋白質・アミノ酸の摂取量を増量することにより、胎児発育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) 妊娠中の低カロリー食・低蛋白食は胎児発育遅延を生じ、正常な胎児発育には母体の十分なカロリーまたは蛋白質の摂取が必要である。一方、分岐鎖アミノ酸(BCAA)は胎児発育を調節する重要な因子である。今回、妊娠マウス摂餌制限モデルを用いて母獣への高蛋白餌やBCAA添加餌の投与が胎仔発育に及ぼす影響を解析した。 妊娠マウスを摂餌制限下に普通餌、高蛋白餌、あるいはBCAA添加餌を投与すると、摂餌制限により減少した胎仔重量は、普通餌に比べて高蛋白餌あるいはBCAA添加餌を投与した群で有意に改善された。このとき胎児発育の重要な調節因子であるinsulin-like growth factors(IGFs)の胎仔肝臓における発現はこれらの群で有意に高値を示した。また摂餌制限下に高蛋白餌を投与すると、普通餌に比べて母獣および胎仔血中のBCAA濃度が有意に上昇した。 胎生期の低栄養状態でも母体の蛋白質の摂取量を増量することにより、胎児発育への悪影響が軽減できる可能性が示唆された。この機序として、摂取されたアミノ酸の中でも特に分岐鎖アミノ酸が、胎児肝臓におけるIGFsを増加させ胎児発育の改善に寄与していることが想定された。 以上の研究は、胎生期低栄養時における母体の高蛋白食・分岐鎖アミノ酸添加食摂取による胎児発育遅延改善のメカニズムの解明に貢献し、母体の栄養学的観点からの胎児発育遅延の治療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みとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成21年6月1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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			