

奨励金No.1638

糖質摂取行動のエピジェネティクス制御機構の解明

松居 翔
京都大学 助教

Elucidation of epigenetic control mechanism of carbohydrate intake behavior

Sho Matsui
Kyoto University, Assistant Professor



本研究では、妊娠期の希少糖 D-アルロース摂取が子の代謝に及ぼす影響をマウスで検討した。当初想定した FGF21 のエピジェネティック制御や褐色脂肪組織活性化は認められなかった。一方、高脂肪高ショ糖食負荷下では、摂取エネルギー量増加にもかかわらず体重増加抑制と耐糖能改善が認められた。これには肝臓 Scd1 発現抑制を介した脂質合成低下の関与が示唆された。以上より、妊娠期 D-アルロース摂取は生活習慣病リスク低減に寄与する可能性が示された。

This study investigated the effects of maternal D-allulose intake during pregnancy on offspring metabolism using a mouse model. Although the initial hypotheses regarding FGF21 epigenetic regulation and brown adipose tissue activation were not supported, offspring exposed to a high-fat/high-sucrose diet showed suppressed body weight gain and improved glucose tolerance despite increased energy intake. These effects may be associated with reduced hepatic lipogenesis through suppression of Scd1 expression. Collectively, the findings suggest that maternal D-allulose intake during pregnancy may contribute to reducing the risk of metabolic disorders under specific nutritional conditions.

1. 研究内容

1.1 目的

本研究では、母体の妊娠期における希少糖 D-アルロース摂取が、出生児の将来的な抗肥満作用および抗糖尿病作用に寄与するとの仮説を検証する。

1.2 方法

1.2.1 動物モデルと母獣への介入

交配後の C57BL/6J 雌マウスに妊娠期間中、400 mM の D-アルロース溶液または滅菌水を自由飲水させた。出産後は滅菌水に戻し、生まれた雄の子マウスを実験対象とした。

1.2.2 血中 FGF21 濃度の測定

妊娠 0.5、12.5 日目に母獣の尾静脈から、18.5 日目には母獣の心臓および胎児から採血し、ELISA 法で血中 FGF21 濃度を測定した。また、10 週齢の子マウスに FGF21 分泌誘導物質を腹腔内投与し、刺激応答性 FGF21 分泌能も評価した。

1.2.3 DNA メチル化解析

子の肝臓から抽出したゲノム DNA を用い、領域特異的バイサルファイトシーケンス法により、*Fgf21* 遺伝子プロモーター領域（AARE および PPRE 周辺）の CpG メチル化割合を評価した。

1.2.4 食餌負荷試験による代謝表現型の評価

離乳後の子マウスに普通食、高脂肪高シヨ糖食 (HFHSD)、または 45 kcal% 高脂肪食 (HFD) を 4 週齢から 14 週齢まで自由摂取させた。体重・摂食量を毎週測定し、14～15 週齢の間にグルコース負荷試験 (GTT) およびインスリン負荷試験 (ITT) を実施した。

1.2.5 生化学的・遺伝子発現・組織学的解析

15 週齢で解剖し、各種組織重量や血中・肝臓中の脂質量を測定した。また、肝臓 (FGF21、 β 酸化、コレステロール代謝、新規脂質合成、VLDL 合成、脂質取り込み関連遺伝子) および褐色脂肪組織 (熱産生関連遺伝子) の mRNA 発現量を qPCR 法で定量した。さらに、肝臓の Oil Red O 染色および褐色脂肪の HE 染色による組織学的評価を行った。

1.3 研究成果

1.3.1 D-アルロース摂取は正常な妊娠・出産および子の成長に悪影響を及ぼさなかった

D-アルロース摂取による母獣の飲水量、摂食量、体重推移、および産仔数や子の成長への有意な影響は認められず、正常な妊娠・出産が維持された。

1.3.2 D-アルロース摂取群の母獣において、妊娠中期に血中 FGF21 濃度が上昇した

D-アルロース摂取群の母獣では妊娠中期 (12.5 日目) に血中 FGF21 濃度の上昇傾向がみられたが、妊娠後期や胎児、および成獣期の子における刺激応答性 FGF21 分泌能に有意差はなかった。

1.3.3 子の *Fgf21* プロモーター領域における DNA メチル化割合に変化は認められなかった

子の肝臓における *Fgf21* 遺伝子プロモーター領域のメチル化割合に、群間差はなかった。

1.3.4 高脂肪高シヨ糖食負荷において、耐糖能の向上と体重増加の抑制が確認された

HFD 負荷では群間で体重差はなかった。一方、HFHSD 負荷では、D-アルロース群は摂取エネルギー量が増加したにもかかわらず体重増加が抑制され、GTT において血糖値の上昇が抑えられ耐糖能の向上が確認された。なお、ITT では全条件で有意差はなかった。

1.3.5 血中脂質の低下および食餌環境に依存した肝臓の脂質代謝の変容が認められた

HFD および HFHSD 負荷において、D-アルロース群は血中トリグリセリド濃度が有意に低下した。肝臓の応答は食餌条件で異なり、普通食では肝脂質量が低下した一方、恒常性維持に伴う代償性応答として脂質合成関連遺伝子の発現上昇がみられた。HFHSD 負荷では、脂質合成の律速酵素である *Scd1* 遺伝子の発現が低下傾向を示し、これが肝内脂質合成を抑え、全身の代謝改善に寄与したと考えられた。しかし、HFD 負荷では食餌由来脂肪酸の流入影響が強く、脂肪肝を助長する挙動を示した。なお、褐色脂肪組織の熱産生機能向上を示す変化は全食餌条件で認められなかった。

1.4 考察および総括

本研究では、妊娠期の D-アルロース摂取が子の将来的な代謝表現型を改善するかを DOHaD (developmental origins of health and disease) の観点から検証した。当初は FGF21 のエピジェネティック制御による分泌亢進と褐色脂肪組織の機能向上を想定していたが、本研究の介入条件下ではこれを支持する結果は得られなかった。母体血中 FGF21 濃度の一過性上昇は見られたものの、子の肝臓における *Fgf21* 遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化状態や、成獣期の刺激応答性 FGF21 分泌能に群間差はなかった。以上より、代謝改善効果は FGF21 とは別の機序に依存する可能性が示唆された。

本研究の最重要知見は、代謝改善効果が負荷される栄養条件、特にショ糖（スクロース）の有無で大きく異なる点である。HFHSD 負荷下では、妊娠期 D-アルロース介入群は対照群より摂取エネルギー量が増加したにもかかわらず、体重増加の抑制と耐糖能の改善が認められた。この背景として、肝臓の脂質合成律速酵素である *Scd1* 遺伝子の発現低下傾向が観察された。先行研究では妊娠期 D-アルロース投与が子のスクロース嗜好性を低下させることを明らかにしているが、本研究での摂取エネルギー量増加は嗜好性変化のみでは説明できず、代謝需要の変化などが関与している可能性がある。しかし、*Scd1* 発現抑制により肝臓での過剰な脂質合成が抑えられた結果、全身性の代謝改善に寄与したと考えられる。

一方、HFD 負荷下では代謝改善効果は見られず、むしろ脂肪肝形成が助長される傾向があった。これは過剰な食餌由来脂肪酸の影響が、*Scd1* 発現低下による脂質合成抑制効果を上回ったためと考えられる。また、普通食負荷下では、肝臓脂質量の低下に伴い脂質合成関連遺伝子の発現上昇が認められ、これは恒常性維持のための代償性フィードバック応答と解釈できる。

以上の結果より、母体 D-アルロース摂取による代謝プログラミングの主標的は、当初想定 of FGF21 や褐色脂肪組織ではなく、*Scd1* を介した肝臓の脂質代謝制御である可能性が示唆された。本研究は雄個体対象の検討だが、出生前の早期栄養介入が、将来の高ショ糖・過栄養環境における生活習慣病リスクを低減し得ることを示した点で、予防医学的に重要な意義を持つ。

2. 発表（研究成果の発表）

1. 阿部豪、松居翔、佐々木努、母獣の妊娠期におけるアルロース摂取は子の糖質摂取を抑制する、第 42 回内分泌代謝学サマーセミナー、2024 年 7 月 12 日
2. 阿部豪、松居翔、小栗靖生、都築巧、佐々木

努、母獣のアルロース摂取が子の食行動に及ぼす影響、第 12 回日本 DOHaD 学会学術集会、2024 年 10 月 14 日

3. 阿部豪、松居翔、小栗靖生、都築巧、佐々木努、母獣への希少糖の投与は子の糖質摂取量を抑制する、第 63 回日本栄養・食糧学会近畿支部大会、2024 年 10 月 26 日