

第七章 討論

1. 親の高脂肪食摂取が仔の受精前の配偶子から離乳までの過程に対する影響について

本研究はラットを用いて、親の高脂肪食摂取が仔の受精前の配偶子から離乳までの過程に対する影響を通して、仔の成長期の体脂肪蓄積を増大させるか否かを明らかにすることを目的としたものである。本研究は三つの実験から構成されている。

実験1は、交配後の母体環境を実験的に揃える条件を設定して、親の高脂肪食栄養条件が受精前の配偶子や受精後の初期胚に及ぼす影響について検討したものである。実験2は、親の高脂肪食栄養条件が受精前の配偶子や受精後の初期胚に及ぼす影響が、妊娠期の母親にその高脂肪食を与え続けた場合に、仔の成長期の体脂肪蓄積をもたらすか否かについて、出産後の環境を実験的に揃える条件を設定して行われたものである。実験3は、離乳までの期間に通した親の高脂肪食摂取が、仔に高脂肪食または低脂肪食を与えて成長させた場合に、仔の体脂肪蓄積を増大させるかどうかを検討したものである。

その結果、実験1において、体重増加量と腹腔内脂肪量は、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで有意に大きかった。また、血中のレプチンとインスリン濃度および脂肪組織のレプチンとリポプロテインリパーゼのmRNAレベルは、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで有意に高かったことが認められた。これらのことにより、親の高脂肪食栄養条件は、受精前の配偶子や受精後の初期胚に影響を及ぼし、仔の成長期の体脂肪蓄積を増大させること、仔の成長期の内分泌系や酵素系の変動を誘発することが示唆された。

実験2では、出産後の環境を統一した上で得られた仔ラットの体重増加量と腹腔内脂肪量が、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親

ラットから生まれた仔ラットで有意に大きかった。また、血中のレプチンとインスリン濃度および脂肪組織のレプチンとリポプロテインリパーゼのmRNAレベルは、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで有意に高かったことが認められた。受精前の配偶子や受精後の初期胚に及ぼす親の高脂肪食摂取の影響が、妊娠期の母親にその高脂肪食が与え続けた場合に、仔の成長期における体脂肪蓄積増大をもたらすことを確認した。

次に実験3では、離乳までに母親の栄養条件の影響を受けた仔ラットに、高脂肪食と低脂肪食のいずれの食餌を与えても、仔ラットの体重増加量と腹腔内脂肪量は、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで有意に大きかった。また、血中のレプチンとインスリン濃度、および脂肪組織のレプチンとリポプロテインリパーゼのmRNAレベルは、低脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットに比べて、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで有意に高かったことが認められた。低脂肪食が仔の受精前の配偶子から離乳までの期間に及ぼす親の高脂肪食摂取の影響を抑制しないことを認めた。

以上、本研究ははじめて、親の高脂肪食摂取が受精前の配偶子や受精後の初期胚に影響を及ぼすことを示した。また、仔ラットの受精前の配偶子から離乳までの三つの段階でそれぞれ母体環境を揃える方法で得られた結果から、親の高脂肪食摂取が仔の受精前の配偶子から離乳までの過程に対する影響を通して、仔の成長期の体脂肪蓄積を増大させることが確認された。さらに、レプチンとインスリンなどのホルモン濃度の変化、およびリポプロテインリパーゼなどの酵素系の遺伝子発現の変動が認められ、受精前の配偶子から離乳までの期間の親の高脂肪食摂取が、仔の成長期の体脂肪量を増大させるだけではなく、仔の成長期の脂肪代謝に関与する内分泌系や酵素系の変動を誘発することが示唆された。

本研究は、親の長期間の高脂肪摂取が仔の受精前の配偶子と初期胚の段階に影響を与える可能性があるという新しい知見を提示し、第一世代の高脂肪食摂取が第二

世代の体脂肪蓄積に及ぼす影響についてのメカニズムを解明するために、土台を提供したと考えられる。

2. 実験方法について

親の高脂肪食摂取が仔の受精前の配偶子から離乳までの期間に対する影響を検討する研究は、ヒトを対象とした場合に受精卵の移植などの技術を用いることができない。動物実験は同一条件下に統計学の処理の行えるだけ動物をそろえられ、また繰り返し実験ができる。そこで、本研究では、動物実験を利用して、親の高脂肪食摂取が仔の受精前の配偶子から離乳までの影響を検討した。

Sprague-Dawley 系ラットには、高脂肪食摂取は低脂肪食摂取に比べて体脂肪蓄積効率を高めることが確認されている (Levin et al., 1986) ため、また先行研究結果 (Iwashita et al., 1996; 林ら, 1991; 長尾ら, 1992; Takeuchi et al., 1995) と比較できるように、本実験ではSprague-Dawley 系ラットを実験動物として用いた。Sprague-Dawley 系ラットは遺伝的に不均一である (Levin et al., 1997)。本実験ではラットの群分けを無作為に行ったが、ラット数が少ないので、実験群間でラットの遺伝的要因を等しくできなかった可能性がある。しかし、親の高脂肪食摂取が次世代の仔の体脂肪蓄積に及ぼす影響について検討した実験1と実験2と実験3は、一貫して親の高脂肪食摂取が仔の体脂肪蓄積を促進することを示唆した。

仔ラットの摂食量の違いによって体脂肪蓄積が変わってくることを避けるために、等エネルギーの高脂肪食または低脂肪食で仔ラットを飼育した実験も報告されているが、この方法はラットの正常摂食パターンを崩すおそれがある (Cohn et al., 1960)。過食は肥満の発生をもたらす重要な原因の一つでもあるので、本研究では自由摂食条件下で摂食量の違いにも注目する視点に立って実験を行った。

実験1では仔ラットを12週齢で屠殺したが、実験2と実験3では、仔ラットを17週齢で屠殺した。実験1において、血中のレプチンとインスリン濃度が高脂肪食を摂取し

た親ラットから生まれた仔ラットで12週齢時に有意に高くなっていた。12週齢の仔において脂肪蓄積量と脂肪蓄積に影響を及ぼす内分泌系と酵素系の遺伝子発現を確かめるため、実験1では仔ラットを12週齢で屠殺した。実験2と実験3において、もっと長い期間に仔ラットを飼育した場合に、仔ラットの脂肪蓄積量と脂肪蓄積に影響を及ぼす内分泌系と酵素系の遺伝子発現の変動を調べるため、仔ラットを17週齢で屠殺した。

林 (1991) は高脂肪食歴の体脂肪蓄積増大作用の発現には、少なくとも3世代以上の食歴を必要とすると報告した。しかしながら、本実験では第2世代目の仔の体脂肪蓄積に親の高脂肪食摂取の影響が認められた。本研究結果が林のそれと異なるの一つ理由として、高脂肪食の脂肪酸組成の違いがあげられる。林の実験では脂肪源に大豆油が使用されたが、本実験では、ラードを用いた。大豆油はn-6系多価不飽和脂肪酸を多く含み、ラードは飽和脂肪酸および一価不飽和脂肪酸を多く含んでいる。このことに関連して、Takeuchiら (1995) は飽和脂肪酸を多く含む油脂で調製した高脂肪食は、不飽和脂肪酸を多く含む油脂で調製した高脂肪食に比べて、体脂肪蓄積を高めることを認めた。もう一つの理由として、飼育条件の違いが考えられる。離乳後仔ラットの飼育法において、林の実験では等カロリーの高脂肪食および低脂肪食を与える条件を用いたが、本実験では、自由摂食条件を用いた。

本実験では、高脂肪食摂取親ラットから生まれた仔ラットで摂食量が増大し、さらに脂肪組織の脂肪蓄積が増大したことを踏まえて、脂肪組織を中心にして、仔ラットの脂肪代謝調節に関与するリポプロテインリパーゼ、ホルモン感受性リパーゼ、インスリン、レプチン、褐色脂肪組織の β_3 -アドレナリン受容体および体熱産生増大作用を持つ脱共役蛋白質の動向を調べた。しかし、視床下部で産生した摂食促進因子ニューロペプチドYなど他にも調べるべき脂肪代謝調節因子はいろいろあるので、さらなる研究が必要と考える。

3. 今後の課題について

今後の課題は、親の高脂肪食摂取を交配期の数日間に短縮した場合に仔の体脂肪蓄積がどうなるか、高脂肪食雌（雄）と低脂肪食雄（雌）を交配された場合に仔の体脂肪蓄積がどうなるか、さらに受精前の配偶子と初期胚の段階に影響できる親の交配前の内分泌系と酵素系がどのようになっているかなどを調べて、親の高脂肪食摂取が仔の体脂肪蓄積に及ぼす影響に関するメカニズムを明確しようとする。