2020年度学内研究助成 成果報告書

① 報告者所属・氏名

生活科学部 食生活科学科・中村彰男

② 事業名

子宮内高血糖環境での胎生期プログラミングと先制医療

③ 事業の目的

糖尿病の妊婦や妊娠に伴い糖尿病を発症する妊娠糖尿病が急増している。母胎の高血糖は胎盤を通じて、直接、胎児に影響を及ぼす。このような高血糖環境に曝された胎児の発育過程では筋肉の分化や増殖が早く、妊娠糖尿病の合併症である巨大児の発症に繋がると考えられる。そこで、高血糖の子宮内環境を模倣する筋芽細胞モデルを使用して、高血糖環境の影響を解明するための研究を実施しました。さらに、高血糖の子宮内環境における胎児への影響について、機能性脂肪酸を評価しました。

④ 事業実績・研究成果（具体的に）

方法：ラット筋芽細胞 L6 細胞を、5 mM 通常グルコース（LG）または 25 mM 高グルコース（HG）を含むダルベッコ改変イーグル培地で 6 日間培養し、骨格筋分化に対する高グルコース培地の影響を調べた。この高グルコースの骨格筋分化に与える影響は、ウエスタンブロッティングと骨格筋分化マーカー遺伝子の遺伝子発現に関してリアルタイム PCR を使用して評価した。さらに、機能性脂肪酸である cis 型-パルミトレイン酸（CPA）および trans 型-パルミトレイン酸（TPA））の高血糖暴露に与える影響についても評価した。

結果：未分化細胞で発現が認められる *pax3* の発現は LG よりも HG で 0.8 倍低かったが、骨格筋分化マーカー遺伝子である *MRF4*、*MyHC2a*、および *MyHC2x* の発現は上昇していた。ただし、機能性脂質を高血糖環境で投与した HG/CPA および HG/TPA では、*pax3* の発現はそれぞれ 1.3 倍および 1.7 倍、高血糖環境と比較して増加していた。ところが、反対に *MRF4*、 *MyHC2a*、および *MyHC2x* の発現は HG と比較して減少していた。さらに、Akt のリン酸化は、 LG よりも HG と HG/CPA でそれぞれ 2.5 倍と 1.2 倍増加した。ただし、TPA の投与は HG の Aktのリン酸化を減少させた。

結論：高血糖値は骨格筋の分化を促進し、機能性脂肪酸である CPA と TPA の両方がこの分化を抑制したことが明らかとなった。今後の研究では、パルミトレイン酸が高血糖環境で骨格筋の分化を抑制するメカニズムをさらに詳細に調べることを目指す。

⑤ 研究成果の発表・活用（学会発表・論文掲載・地域連携・産学連携など）

〇学会発表

1. **Akio Nakamura** and Ritsuko Kawaharada, Effects of intrauterine exposure of advanced glycation end-products on foetal neuronal cells in a diabetic mother, The 7th

International Conference on Nutrition and Growth, 27-29 August 2020 | Virtual Conference.

2. 大上 桜香、野口 礼於奈、清水 愛美、中村 彰男、鳥海 旭世、吉崎 瞳、徳永 弥月、佐々木 洋、石田 千聡、河原田 律子、細胞モデルで考える妊娠中の子宮内高血糖環境が脳神経細胞への与える影響、第67回日本栄養改善学会学術総会、札幌、Web 開催、2020年9月2-4 日

3. 中村 彰男, 大上 桜香, 鳥海 旭世, 吉崎 瞳, 徳永 弥月, 野口 礼於奈, 石田 千聡, 河原田 律子、子宮内高血糖環境におけるラット新生児神経細胞に対する AGEs の影響、第93回日本生化学会大会、東京、Web 開催、2020 年9月14-16日 P-776

4. 岡田-山口 千沙, 中村 彰男, 荒木 琢磨, 佐々木 亜由美, 秦野 伸二, 竹腰 進, 小濱一弘, 金子 堯子、Biochemical analysis for the *Physarum* starvation response 第93 回日本生化学会大会、東京、Web 開催、2020年9月14-16日 P-750

5. 青木 敦子、松島 照彦、山﨑 壮、中村 彰男、ジ・トリペプチドが紫外線照射ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン及びエラスチン産生に及ぼす影響の解析、第42回日本臨床栄養学会、新潟、Web 開催、2020年10月10-11日 O-18

6. 大上 桜香、野口 礼於奈、中村 彰男、河原田律子、子宮内高血糖環境が次世代に与える影響～新生仔ラットの脳神経細胞への影響～、第42回日本臨床栄養学会、新潟、Web 開催、2020年10月10-11日 O-45

7. 河原田 律子、小浜 智子、中村 彰男、細胞モデルで考える妊娠中の子宮内高血糖環境が脳神経細胞への与える影響、第36回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会・IADPSG2020(同時開催)、Web開催、2020年11月13-26日

8. 徳永 弥月、河原田 律子、石田 千聡、中村 彰男、高血糖環境下における骨格筋筋芽細胞の分化に与える脂肪酸の影響、第94回日本薬理学会、札幌、Web開催、2021年3月8-10日

〇論文

1. 河原田 律子, 中村 彰男, 妊婦の栄養と免疫, 食と医療, 16, 50-56, 2021

〇 著書

1. 堀内 照夫, 遠藤 忠利, 河原田 律子 中村 彰男, 脂質・脂肪酸関連物質の使いこなし方－素材開発･機能創生・応用技術－,テクノシステム, 2020, 111-116

⑥ 今後の展開・継続性について

高血糖環境が筋芽細胞の細胞分化を促進することから、高齢者のサルコペニア疾患の病態解明にも本研究成果は応用可能であると考えられる。