2023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

不死化細胞モデルを用いた糖化ストレスの作用機序の解明

③ 事業の目的

学外研究資金として公益財団法人 三菱財団「第５５回(2024年度)自然科学研究助成」に学外研究資金獲得ための応募申請を行う。

④ 事業実績・研究成果（具体的に）

わが国では、社会制度の変化に伴う出産年齢の上昇に伴い、糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病が増加しています。これらの糖代謝異常の妊婦の子宮内環境では、高血糖が胎盤を通過し、胎児の各器官の分化・形成過程において、過剰なタンパクの糖化反応によりAGEs（advanced glycation end-products）が産生されます。さらに、母体血中に産生されたAGEsは、その受容体であるAGEs受容体（RAGE）を介して酸化ストレスや炎症を誘導し、インスリン抵抗性などの関連障害を引き起こします。さらに、高血糖ばかりでなく、母体で生成された血漿中のAGEsは胎盤を介して直接胎児に影響を及ぼす可能性も報告されています。このような母体の高血糖や血漿中のAGEsは、胎児の様々な臓器の発生を阻害し、栄養シグナルの異常を引き起こすと考えられています。また、これらの胎児期の栄養シグナル伝達障害は、将来の子供の疾患発症と密接に関連していることが報告されています。これらの障害に対する対症療法としては、母体へのインスリン投与と考えられていますが、大部分の妊娠糖尿病母体ではインスリン抵抗性が誘導されるため、多くの場合において有効ではありません。そのため、妊婦にとってより安全な一次予防のための機能性食品の開発を目的とした探索的研究が重要であると考えられています。本研究では、胎児の大脳における栄養シグナルを担うアストログリア細胞の遺伝子発現がAGEsの曝露によりどのように変化するかに関して、次世代シーケンサーを用いて解析を行いました。さらに、このシグナル伝達障害を改善する可能性がある n-7系不飽和脂肪酸であるパルミトレイン酸に焦点を当て、パルミトレイン酸の２つの異性体（シス型とトランス型）について、それぞれの異なる効果について遺伝子発現解析を同様に行いました。その結果、子宮内高血糖環境下におけるAGEsの胎児への影響は、大脳において栄養シグナルに大きな影響を与えることが明らかになりました。また、アストログリア細胞へのパルミトレイン酸の投与は、この遺伝子の発現を正常な状態に戻す可能性が示唆されました。このように、糖尿病合併症のある母親の胎児期のパルミトレイン酸の摂取は、生まれた子供の将来の神経疾患発症を未然に防ぐ予防効果を持つ可能性が示唆されました。

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）

【原著論文】　2023 年度

1. Okami, H., Kawaharada, R., Yoshizaki, H., Toriumi, A., Tsutsumi, S., Nakamura, A. *, Maternal n-7 Unsaturated Fatty Acids Protect the Fetal Brain from Neuronal Degeneration in an Intrauterine Hyperglycemic Animal Model. *Nutrients*, 15(15), 3434, 2023　＊ Corresponding Author

2. 中村彰男, DOHaD 研究への憧憬と学会との出会い, DOHaD 研究, 11:(1), 26-27, 2023, https://doi.org/10.51067/dohad.11.1_26

3. 中村彰男, 河原田律子, 子宮内高血糖環境が次世代に及ぼす影響と先制医療, DOHaD 研究 11:(2), 117-125, 2023, doi:10.51067/dohad.11.2_117

4. 河原田 律子, 大上 桜香, 小浜 智子, 中村 彰男, 子宮内高血糖環境を改善するn-7系不飽和脂肪酸-神経細胞への効果-, 糖尿病と妊娠(日本糖尿病・妊娠学会誌), 23(2) 85-87, 2023

5. 野口 礼於奈, 中村 彰男, 星野 瑞月, 石井 菜々美, 小林 秋翔, 常見 麻衣, 橋本 麗乃, 松井 美咲, 河原田 律子, ラット心筋細胞を用いた劣化油脂の生物学的評価法の樹立,脂質栄養学, 32(2), 105-105, 2023

6. 大上 桜香, 中村 彰男, 鳥海 旭世, 吉崎 瞳, 河原田 律子, 子宮内高血糖環境に曝露された脳神経細胞へのn-7系不飽和脂肪酸の影響, 脂質栄養学 32(2), 86-86, 2023

【学会発表】　2023 年度

7. 中村彰男, DOHaD 研究の新たな展開、妊娠中の過栄養と DOHaD の探求、自由集会 2-DOHaD 研究会-、第 94 回日本衛生学会学術総会,鹿児島,かごしま県民交流センター,2024 年 3 月 9 日

8. 中村彰男, 曝露装置を使用した研究例, 東京都 京王プラザホテル, 第四回加熱式たばこ研究討論会, 2024 年 3 月 11 日

9. 中村彰男, 女性の「経験」の行方-代理出産における恣意的な解釈と忘却, 公募シンポジウム, 代理出産が抱える生物学的リスク, 第 35 回 日本生命倫理学会, 東京, 明治学院大学, 2023 年 12 月 9 日

10. Akio Nakamura, Disease mechanisms in children born to pregnant women with abnormal glucose metabolism, and preventive medicine using functional lipids, 3rd World Congress on Primary Healthcare and Medicare Summit, UAE, Dubai, 2023 年 11 月 13 日

11. 中村彰男、大上桜香、鳥海旭世、吉崎瞳、大金恵利子、堤咲樹、河原田律子, 子宮内高血糖環境下の産仔における糖化ストレスを軽減する機能性脂質の発見とその潜在的効果, 第 27 回 糖化ストレス研究会, 京都, 同志社大学, 2023 年 9 月 9 日

12. 野口 礼於奈, 中村 彰男, 星野 瑞月, 石井 菜々美, 小林 秋翔, 常見 麻衣, 橋本 麗乃, 松井 美咲, 河原田 律子, ラット心筋細胞を用いた劣化油脂の生物学的評価法の樹立,日本脂質栄養学会, 埼玉県川越プリンスホテル, 2023 年 9 月 9 日

13. 大上 桜香, 中村 彰男, 鳥海 旭世, 吉崎 瞳, 河原田 律子, 子宮内高血糖環境に曝露された脳神経細胞への n-7 系不飽和脂肪酸の影響, 日本脂質栄養学会, 埼玉県川越プリンスホテル, 2023 年 9 月 8 日

14.野口礼於奈，野口礼於奈，中村彰男，石井菜々美，小林秋翔，常見麻衣，橋本麗乃，松井美咲，河原田律子，劣化油脂が心血管系の栄養シグナルに与える影響，日本栄養改善学会，愛知県名古屋，2023 年 9 月 2 日
15.河原田律子，大上桜香，鳥海旭世，吉崎瞳，中村彰男，n-7 系不飽和脂肪酸が子宮内高血糖環境を模した細胞に与える影響,日本栄養改善学会，愛知県名古屋，2023 年 9 月 2 日
16.中村彰男、基調講演-日本人の起源と栄養学的考察-，第 3 回 分子栄養学合同セミナー，群馬県 高崎市，2023 年 8 月 25 日
17.中村彰男，胎児期から始まる生活習慣病 -子宮内高血糖環境が次世代の子どもに与える影響-，ifia/HFE JAPAN2023_栄養士・管理栄養士セミナー，2023 年 5 月 18 日

【書籍】 2023 年度
18.佐々木康人・薗田 勝・中村彰男、サクセス管理栄養士・栄養士養成講座 『生化学　第 6 版』　第一出版　2024 年 3 月 4 日、ISBN 978-4-8041-1475-0

⑥ 今後の展開・継続性について

本研究は、胎児期の栄養シグナルが生まれた子どもの将来の疾病発症にどのような影響を及ぼすかという現在、世界でも注目されている DOHaD に関する研究で、今後の研究の継続性や発展が十分に見込まれる。