

胎児期や乳児期の果糖の過剰摂取に起因する成長後の心血管疾患の発症機序の解明 及び植物由来ポリフェノールによる制御に関する研究

山岡 伸*

青森県立保健大学

Key Words ①クルクミン ②心血管疾患 ③果糖 ④低栄養 ⑤乳児期

I. はじめに

今日、果糖の過剰摂取が酸化ストレスや炎症反応に繋がり、心血管疾患などの生活習慣病を招くことが知られている。

ポリフェノール類の一種であるクルクミン(Cur)は、抗酸化作用や抗炎症作用を有している。たとえば、過剰の果糖を投与したラットで誘発された酸化ストレス、慢性炎症及びインスリン抵抗性が、Cur 投与によって改善された報告がある¹⁾。また、インスリン刺激によるグルコースの取り込みは、Akt シグナル伝達経路が関わる。近年、胎生期や乳児期の低栄養や過栄養が成長後の児の生活習慣病の発症リスクとなることがわかってきた²⁾。しかし、授乳期の Cur 摂取が離乳後に果糖の過剰摂取に曝された児に生じる心血管(心臓や大動脈)における慢性炎症や酸化ストレスをどのように制御するのかについては、よくわかっていない。

II. 目的

授乳期に摂取する Cur の心血管における生理機能を明らかにするために、妊娠中に低栄養に曝された母ラットの授乳期に Cur を与え、さらに、離乳後に果糖を過剰摂取させた仔ラットの心臓や大動脈に及ぼす Cur の影響を検討した。

III. 研究方法

実験は妊娠期・授乳期に20%カゼイン食、離乳後に通常食と蒸留水を与えたCCW群、妊娠期・授乳期に8%カゼイン食、離乳後に通常食と蒸留水を与えたLPW群、妊娠期・授乳期に8%カゼイン食、離乳後に通常食と10%果糖溶液を与えたLPF群、妊娠期に8%カゼイン食、授乳期に0.25%クルクミン含有8%カゼイン食、離乳後に通常食と10%果糖溶液を与えたLCF群、授乳期に1.0%クルクミン含有8%カゼイン食、離乳後に通常食と10%果糖溶液を与えたHCF群の5群で行った。血漿中グルコース(Glc)濃度及びトリグリセリド(TG)濃度を測定した。採取した心臓の病理標本作製し、マクロファージ(Mφ)に関する免疫染色及びシリウスレッド染色を行い、単位面積当たりのMφ数及び線維化面積率を計測した。また、インスリンのシグナル伝達に關与するAkt及びリン酸化Akt(p-Akt)、炎症に關与する酵素のiNOS、酸化ストレスに關与する転写因子(Nrf-2)及び酵素(MnSOD及びHO-1)のタンパク質発現量をウエスタンブロット法により解析した。なお、本研究は青森県立保健大学動物実験委員会の承認を得て「青森県立保健大学動物実験規程」に従って実施された(承認番号:19003)。

IV. 結果及び考察

1. 妊娠期、授乳期の体重及び摂餌量、離乳後の仔ラットの体重、摂餌量、飲水量及び心臓の重量
いずれも果糖溶液を投与した3群間では、差は認められなかった(2019年度本学若手奨励研究

*連絡先: 〒030-8505 青森市浜館宇間瀬 58-1 Email:s_yamaoka@auhw.ac.jp

の報告書の再掲)。

2. 血液生化学検査値

LPF 群の Glc 及び TG 濃度は、LPW 群に比べて有意に増加した。このことは、離乳後の果糖液摂取により糖・脂質の代謝異常が生じたことを示唆していた。一方、LCF 群の Glc 及び TG 濃度は LPF 群の値に比べて有意に減少した。しかし、HCF 群では、Glc 及び TG 濃度の減少は認められなかった。これらの結果から、乳児期の Cur 摂取は糖・脂質代謝の異常を軽減するものの、高用量では影響を及ぼさないことが示唆された。

3. Akt 発現量及び p-Akt 量に及ぼす影響

Akt タンパク質の発現量についてはいずれの群においても有意な差は見られなかった。一方、LCF 群の Akt のリン酸化レベルは LPF 群に比べて、増加する傾向がみられた。HCF 群ではそのような傾向は見られなかった。これらの結果から、乳児期に摂取した低用量の Cur (LCF 群) は心臓の糖代謝に影響を及ぼす可能性が示唆された。

4. 心臓 Mφ 及び心臓線維化面積への影響

HCF 群の心臓の Mφ 数は、LPF 群に比べて有意に低値を示した。この結果は、乳児期に摂取した高用量の Cur は心臓の Mφ 浸潤を軽減する可能性が示唆された。線維化面積率については、いずれの群間においても有意な差は見られなかった。

5. 炎症反応に関与する酵素のタンパク質発現量に及ぼす影響

iNOS は、Mφ などによりその発現が誘導される。LCF 群及び HCF の iNOS の発現量は、LPF に比べて有意に低下した。このことにより、乳児期に摂取した Cur は心臓の炎症を緩和させる可能性が示唆された。

6. 酸化ストレスに関与する転写因子及び酵素のタンパク質発現量に及ぼす影響

いずれの群においても Nrf-2 及び MnSOD の発現量には有意な差は認められなかった。また果糖を投与した 3 群の HO-1 発現量は、LPW 群に比べて有意に減少したが、Fr を投与した 3 群間では有意な差は見られなかった。

以上の結果から、乳児期に摂取する Cur は、乳児期に低栄養に曝され、その後高果糖を負荷されると、低用量では糖・脂質代謝に影響を及ぼすことが考えられた。また、乳児期に摂取する Cur は、高果糖負荷による心臓の炎症を軽減する可能性が示唆された。

V. 文献

1. Maithilikarpagaselvi N, Sridhar MG, Swaminathan RP, Zachariah B. Curcumin prevents inflammatory response, oxidative stress and insulin resistance in high fructose fed male Wistar rats: Potential role of serine kinases. *Chem Biol Interact.* 2016;244:187-194.
2. 福岡秀興. 胎児期の低栄養と成人病(生活習慣病)の発症. *栄養学雑誌.* 2010;68:3-7

VI. 発表

1. 山岡 他:胎児期・乳児期に低栄養に曝された仔ラットのフルクトース負荷による 心臓の炎症細胞浸潤に及ぼすクルクミンの影響 . 2020 年度青森県保健医療福祉研究発表会 日本ヒューマンケア科学学会第 13 回学術集会 合同集会. 2020