

胎児期及び乳児期に低栄養に曝された仔ラットの果糖負荷による腎臓の慢性炎症に及ぼす乳児期のクルクミンの摂取の影響

山岡伸¹⁾ *

1) 青森県立保健大学

Key Words ①クルクミン②腎臓③胎児期④乳児期⑤果糖

I. はじめに

近年、胎児期及び乳児期の低栄養が成長後の児の生活習慣病の発症リスクになるとわかってきた¹⁾。また、果糖の過剰摂取による慢性腎臓病(CKD)といった生活習慣病も大きな健康問題となりつつある。例えば、腎臓では、果糖の過剰摂取により腎臓における慢性炎症及び酸化ストレスが誘発され、相互に増悪するや、炎症細胞であるマクロファージ(Mφ)の浸潤や線維化が起きることでCKDに至ることが知られている^{2,3)}。また、胎児期及び乳児期に低栄養の環境下に曝されると、生活習慣病の素因が形成され、その後、果糖の過剰摂取などの生活環境により、慢性腎臓病などの生活習慣病に罹患しやすくなると考えられ始めている。

転写因子である NF-E2-related factor 2(Nrf2)は、抗炎症及び抗酸化に関わるタンパク質をコードする複数の遺伝子の発現を亢進させる。Nrf2 に誘導される Heme oxygenase-1(HO-1)は抗炎症や抗酸化に関わる。しかし、授乳期のクルクミン摂取が離乳後に果糖の過剰摂取に曝された児に生じる腎臓)における慢性炎症を Nrf2 によって制御するのかについては、よくわかっていない。そこで、2019 年度「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」より採取した雌性仔ラットの腎臓を用いて本研究を行った。

II. 目的

授乳期に摂取する腎臓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クルクミンを与え、さらに、離乳後に果糖を過剰摂取させた仔ラットの腎臓の慢性炎症に及ぼすクルクミンの影響を検討した。また、乳児期のクルクミン摂取が、抗炎症に関与する Nrf2 及び Nrf2 によって誘導される HO-1 などに及ぼす影響を検討した。

III. 研究方法

実験は妊娠中・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、妊娠中・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、妊娠中・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、妊娠中に 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 群の 4 群で行った。クルクミンは高吸収クルクミン(セラクルミン[®])として与えた。13 週齢時に腎臓を採取

*連絡先：〒030-8505 青森市浜館間瀬 58-1 E-mail: s_yamaoka@auhw.ac.jp

した。飼育期間中は雌性仔ラットの体重、摂餌量、飲水量を測定した。今年度までに、腎臓の病理標本を作製し、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。今年度は、転写因子 Nrf-2 及び抗炎症及び Nrf2 によって誘導され抗炎症及び抗酸化に関与する酵素(HO-1)、Nr2 によって誘導され抗酸化に関与する酵素 Superoxide dismutase 1(SOD1)、Superoxide dismutase 2(SOD2)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. 離乳後の仔ラット体重、摂餌量及び飲水量

低栄養に曝された母ラットから生まれた3群の仔ラットの体重は、CCWと比較して、有意に減少した。しかし、3群間は6週齢以降有意な差は認められなかった。離乳後にFrを負荷した2群の7週齢以降の摂餌量あるいは12週齢以降の飲料水はLPWに比べて、それぞれ、有意に減少した。一方、LPFとLCFの間には有意な差は認められなかった。

2. 腎臓のMφ浸潤数及び線維化面積に及ぼす影響

果糖負荷した仔ラットの腎臓では、間質にMφが分布していた。Mφ浸潤数を計測したところ、LCFのMφ数は、LPFに比べて有意に低値を示した。LCFの線維化面積率は、LPFに比べて有意に低値を示した。この結果から、乳児期に摂取したクルクミンは腎臓のMφ浸潤及び線維化を軽減する可能性が示唆された。

3. 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

LCFのNrf2の発現量は、LPFに比べて有意に増加した。また、LCFのHO-1及びSOD1の発現量は、LPFに比べて有意に増加した。SOD2の発現量はいずれの群も有意な差は見られなかった。

これらの結果から、乳児期に摂取するクルクミンは、少なくとも、腎臓において転写因子であるNrf2のアップレギュレーションを介してHO-1及びSOD1の発現を高めることが示唆された。加えて、HO-1は炎症反応の抑制への関与が知られているので⁴⁾、HO-1がMφ浸潤の抑制に関与する可能性が考えられた。

V. 文献

- 1) Nüsken E, et al. 2020; Mol Cell Pediatr. 7(1):1-9.
- 2) Nakagawa T, et al. J Am Soc Nephrol. 2020; 31(5): 898-906.
- 3) Duni A, et al. Int J Mol Sci. 2019; 20(15):1-17.
- 4) Detsika M G, et al. Antioxidants (Basel). 2021; 10(1):60:1-18.

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果糖負荷による腎臓の Nrf2/HO-1 経路に及ぼすクルクミンの影響. 第68回日本栄養改善学会学術総会. 2021
2. 山岡 他: 胎児期・乳児期に低栄養に曝された雌性仔ラットのフルクトース負荷による腎臓の Nrf2/HO-1 経路に及ぼす乳児期のクルクミン摂取の影響. 2021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14回学術集会 合同集会. 2021年