

父親の肥満が娘の膵臓をだめにする

名古屋市立大学大学院薬学研究科 博士前期課程1年 落合 なつき

Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring.

Sheau-Fang Ng, Ruby C. Y. Lin, D. Ross Laybutt, Romain Barres, Julie A. Owens & Margaret J. Morris

Nature, **467**, 963-966 (2010)

肥満は、男女を問わずほぼ全ての年齢層で増加している病態であり、2型糖尿病の早期発症およびその世界的蔓延に寄与していることから、肥満の病態を解明することは世界的急務である。これまでの知見から、父親の肥満や糖代謝異常が、子孫の肥満や代謝能力に大きな影響を与えることが示唆されてきた。たとえばヒトでは、肥満の父親の子どもは、出生時に低体重傾向にあることが報告されている。また、父親がインスリン抵抗性や糖尿病を発症していると、その子のはのちに糖尿病を発症するリスクが高い。さらにマウスを用いた検討では、母親が肥満の息子は、より深刻な体重増加とインスリン抵抗性を呈し、その子どもは肥満でなくともインスリン抵抗性を発症すること、また高脂肪食により精巢の遺伝子発現パターンが変化することが明らかとなっている。しかし、母親の肥満の寄与と比較して、父親の肥満が次世代に与える影響については、明確なデータが得られていなかった。ヒトでは、父親の栄養状態や代謝能力、ホルモン状態といった父親を取り巻く様々な環境要因や、その子自身の肥満の程度など、複雑な要因を切り離して父親の肥満の影響のみを評価することは難しい。そこで筆者らは、ラットを用いて父親の代謝性疾患が次世代に与える影響を解析した。

まず、ヒトでの報告と同様に、高脂肪食を与えた雄性ラットの娘は出生一日目の体重が低下傾向にあった。また、成熟雌性ラットにおいては、脂肪組織と筋組織の重量、空腹時の血清レプチン、トリグリセリド、非エステル化脂肪酸量、および空腹時の血糖値、血清インスリン量は、父親が肥満であったか否かに影響されなかった。しかし、耐糖能試験 (glucose tolerance test; GTT) を行ったところ、父親が高脂肪食を摂食した雌性ラットの方が、グルコース腹腔内投与による血中グルコース量の上昇が大きく、インスリンの分泌量は低かった。一方、インスリン感受性には変化がなかった。したがって、高脂肪食により肥満を呈した雄性ラットの娘は、体重や脂肪組織重量、血糖値、インスリン感受性といったパラメーターは正常であるにも関わらず、グルコース投与によるインスリン分泌量が減少しており、耐糖能に異常を示すことが分かった。

肥満雄性ラットの娘においてインスリン分泌量の低下が見られたことから、次に筆者らは膵臓に着目した検討を行った。高脂肪食を与えた雄性ラットの子では、ランゲルハンス島の占める面積が相対的に減少していた。また、 β 細胞の占める割合も減少傾向にあった。このことから筆者らは、肥満の父親を持つ雌性ラットでは β 細胞の再生が抑制されているために、グルコース刺激によるインスリン分泌およびグルコース

耐性が低下しているのではないかと考察している。また、ランゲルハンス島についてゲノムワイドなマイクロアレイ解析を行ったところ、高脂肪食摂食雄性ラットの娘では、数多くの遺伝子の発現が変化していることが明らかとなった。発現変化していた遺伝子群の中には、インスリンやグルコースの代謝制御経路に属する因子や、**Jak-Stat** 経路および **MAPK** シグナルに関与する因子、また、アポトーシスや細胞周期に関わる因子等が含まれていた。これらの結果から、肥満ラットを父親に持つ雌性ラットでは、インスリン顆粒エキソサイトーシスが抑制されていることが示唆された。

さらに、父が高脂肪食を摂食していた雌性ラットの膵臓では、**Il13ra2 (Interleukin 13 receptor, alpha 2)** の発現が最も大きく増加していた。**Il13ra2** は **Jak-Stat** シグナル経路に属し、種々の膵臓細胞で増殖や浸潤を制御する重要な因子である。遺伝子配列の変化など、ジェネティックな変化による子孫への影響はランダムかつ極めて低頻度で生じるため、今回の現象を十分に説明することはできない。そこで筆者らは、エピジェネティックな変化が **Il13ra2** 遺伝子配列に生じているのではないかと考え、解析を行った。その結果、肥満雄性ラットの娘では **Il13ra2** 遺伝子の 960 番目のシトシンメチル化が減少していることが分かった。この 960 番目のシトシンは、メチル化 DNA 結合タンパク質 **NF-X** の結合サイトであると推測される場所に位置している。つまり、父親が過剰な栄養を摂取し肥満を呈することは、その子どものエピゲノムに影響を与えて **Il13ra2** といった遺伝子発現を変化させる可能性がある。

以上、高脂肪食を与えた雄性ラットの娘では、肥満状態ではないにも関わらずグルコース応答性のインスリン分泌量が減少していることが明らかとなった。この雌性ラットの膵臓では、ランゲルハンス島およびβ細胞の減少が見られた。また、膵臓における遺伝子発現が変化しており、そのパターンからインスリン顆粒エキソサイトーシスが阻害されていることが示唆された。さらに、この遺伝子発現の変化にはエピジェネティックな変化が関与している可能性があり、父親の肥満という環境要因は、エピジェネティクスの変化を介して子の膵臓の機能に影響すると考えられる。

本文献は、父親の高脂肪食摂食という環境的暴露が、その娘のグルコース・インスリンホメオスタシスに悪影響を与えること、すなわち、父から娘へとグルコース代謝の低下が伝達し得ることを直接的に示した初めての報告である。この世代間伝達に関わるメカニズムには、本文献で示されたようにエピジェネティックな変化が一部含まれると考えられるが、その全貌はまだ明らかではない。しかしながら、父親の肥満が子どもにも同様の糖代謝異常を引き起こすという本論文の報告は極めて衝撃的である。今回の報告がヒトでも当てはまるのならば、肥満は自身の健康を損なうばかりでなく、将来生まれてくる子の糖代謝能にも悪影響を及ぼし、未来の肥満、糖尿病患者を生み出す可能性がある。

