

出生前後の栄養が長寿に影響

原文: Lifespan: Catch-up growth and obesity in male mice

Nature Vol.427(411-412)/29 January 2004; www.naturejpn.com/digest

胎児期の発育状態が悪いと、成長してから健康に長期的な悪影響を及ぼすようになる¹。本論文では、オスのマウスの寿命が乳児期の成長速度の影響を受けるかどうかを調べた。乳児期の成長が制限されると寿命が延びるだけでなく、その後も、肥満をもたらすような餌による寿命の短縮という悪影響が防がれることがわかった。これに対して、胎児期の成長の遅れを補うために出生後の成長が加速されると寿命はかなり短くなる。こうしたマウスはまた、離乳後に与えられた肥満をもたらす餌の悪影響を受けるようになる。

胎児期、あるいは出生直後に栄養状態を悪くしたオスのマウスについて寿命を比較し、さらに肥満をもたらす食餌がどのような付加的影響を与えるかを調べた。妊娠したマウスには、タンパク質20%を含む通常の餌、あるいは胎児の成長を抑えるためにタンパク質含量を8%と低くした餌を与えた。出生時に母親と仔の組み合わせを変更して、妊娠中に低タンパク食を与えられた母親から生まれた仔(授乳期の栄養状態と追いつけ成長速度を最大にするため、4匹を選び出した)は、通常の餌を与えられた母親の乳を飲ませた(「追いつけ成長群」とする)²。妊娠中に通常の餌を与えられた母親から生まれた仔(授乳期の栄養状態と成長を最小にするため、仔数の調整なし)

には、低タンパク食を与えられた母親の乳を飲ませた(「出生後低タンパク食群」とする)²。そして、妊娠中にも授乳期にもタンパク質含量20%の餌を与えられた母親から生まれた仔を「標準対照群」とした。

生後21日で、各同腹仔の半数を乳離れさせて、標準的な実験動物用飼料を与えた。残りの半数には、肥満を引き起こす「カフェテリアスタイル」の餌を与えた(表1)。この肥満食は330gの標準飼料、330 g kg⁻¹の全脂・加糖のコンデンスミルク、70 g kg⁻¹のショ糖、270 g kg⁻¹の水を含む。この食餌は口当たりのよさで確実に肥満につながるため、過剰なエネルギー消費によって引き起こされるヒト肥満のためのモデル食として使われている。

胎児期に成長が制限されたが、出生後は正常な栄養状態にある母親に育てられたマウスは、急速な追いつけ成長を見せ、対照群よりも若い年齢で死亡した(P<0.001;表1)。これとは対照的に、胎児期は正常に成長したが、低タンパク食の母親の授乳を受けたマウスでは寿命が長くなった(P<0.01;表1)。乳離れした後にカフェテリアスタイルの肥満を引き起こす餌を与えた場合、対照群のマウスの平均余命は7%(P<0.01)、追いつけ成長群のマウスの平均余命は9%(P<0.05)短縮した。しかし、授乳時に成長が抑えられたマ

ウスに対しては、カフェテリアスタイルの餌は寿命に全く影響を与えなかった(表1)。寿命の差が最大となったのは、出生後の成長が抑制され、さらに動物用飼料を与えられたマウスと、追いつけ成長群のマウスで肥満食を与えられたもの間で、前者の寿命は57%も長くなった(P<0.001)。

寿命のこの大きな差がどういう機構で生じたのかは不明である。インスリン様ペプチドによる細胞間シグナル伝達が低下すると、線虫、ショウジョウバエ、マウスでは寿命が延びるらしく⁴、これは酸化による損傷などのストレスに対する防御的な影響があるためと考えられている⁴。追いつけ成長群のマウスでは、細胞分裂や酸化による損傷が増大するために染色体のテロメアの短縮が促進される可能性があり(ラットですでに観察されている²)、このことが腎臓などの重要な臓器での細胞の老化につながるのかもしれない^{2,5,6}。

今回の実験で、マウスでは母親の餌に若干の操作を加えると、仔の平均余命を50%以上延ばせることがあるとわかった。これは、ヒトの場合も成長や栄養のこうした側面に注意が必要であることを示す結果である。50歳まで生きるのと、75歳まで長生きするのは、やはり相当な差ということになるだろう。 ■

表1 食餌要素とオスのマウスの寿命

群	妊娠期食餌 (タンパク質%)	授乳期食餌 (タンパク質%)	離乳後の食餌	死亡時平均年齢 (日数)
標準対照群・標準飼料	20	20	標準飼料	765 ± 22
標準対照群・カフェテリア食	20	20	カフェテリア食	715 ± 21
追いつけ成長群・標準飼料	8	20	標準飼料	568 ± 36
追いつけ成長群・カフェテリア食	8	20	カフェテリア食	517 ± 35
出生後低タンパク食群・標準飼料	20	8	標準飼料	814 ± 25
出生後低タンパク食群・カフェテリア食	20	8	カフェテリア食	807 ± 28

各群の食餌内容については、左の3列にまとめてある(n=24、各群はマウス24匹で構成される)。寿命は平均±標準誤差の形で表記し、値は2元配置分散分析を行い、適用可能な場合はさらにガンカンの事後検定を行った。早期の食餌の効果; P<0.001; 肥満の効果 P<0.01

筆者の Susane E. Ozanne と C. Nicholas Hales はケンブリッジ大学・臨床生化学部(Department of Clinical Biochemistry, University of Cambridge, Cambridge, CB2 2QR, UK)に所属している。
E-mail: seo10@cam.ac.uk

- Hales, C. N. & Barker, D. J. P. *Br. Med. Bull.* **60**, 5–20 (2001).
- Jennings, B. J., Ozanne, S. E., Dorling, M. W. & Hales, C. N. *FEBS Lett.* **448**, 4–8 (1999).
- Petry, C. J., Ozanne, S. E., Wang, C. L. & Hales, C. N. *Clin. Sci.* **93**, 147–152 (1997).
- Tatar, M., Bartke, A. & Antebi, A. *Science* **299**, 1346–1351 (2003).
- Johnson, P. R., Stern, J. S., Horwitz, B. A., Harris, R. E. & Greene, S. F. *Am. J. Clin. Nutr.* **66**, 890–903 (1997).
- Wright, W. E. & Shay, J. W. *Nature Biotechnol.* **20**, 682–688 (2002).

この論文への金銭的な利害関係: なしとの報告