

<総説>

妊娠・授乳母体の脂質栄養が仔の1型糖尿病発症へ及ぼす影響

籠橋 有紀子¹, 大谷 浩²

¹島根県立大学短期大学部健康栄養学科, ²島根大学医学部解剖学講座

〒690-0044 島根県松江市浜乃木 7-24-2, Tel/ Fax:0852-20-0268,

E-mail: y-kagohashi@matsue.u-shimane.ac.jp

キーワード: 1型糖尿病, NOD マウス, 母体栄養, 必須脂肪酸, 膵島炎

Maternal intake of essential fatty acid affects development of type 1 diabetes in the offspring

Yukiko Kagohashi¹, and Hiroki Otani²

¹ Department of Health and Nutrition, The University of Shimane, ² Departments of Developmental Biology, Faculty of Medicine, Shimane University

Hamanogi, Matsue, Shimane, 690-0044, Japan

Summary

Human type 1 diabetes is an autoimmune disease resulting from T-cell-mediated destruction of pancreatic islet beta cells. Maternal environment has been suggested to be important in the development of diabetes. In this study, to investigate the effect of maternal nutrition, in particular the essential fatty acid (EFA) ratio (n-6/n-3) and composition, on the development of type 1 diabetes in the offspring, we prepared different kinds of chows with different n-6/n-3 ratios, and provided them to pregnant and lactating mothers and post-weaning female offspring of non-obese diabetic (NOD) mice, a type 1 diabetes model. The EFA ratio in breast milk and serum of NOD dams became nearly the same as that of the maternal diet. Overt diabetes was not suppressed in the offspring from dams provided with a diet with an n-6/n-3 ratio of 14.5 during gestation and lactation, but it was strongly suppressed in those from dams

provided with a diet with an n-6/n-3 ratio of 3.0 during the same period. At 2 and 4 weeks after birth, insulin autoantibodies (IAA) were detected in the offspring from dams provided with a diet with an n-6/n-3 ratio of 14.5, and not detected in those from dams provided with a diet with an n-6/n-3 ratio of 3.0. These findings suggest that n-6/n-3 ratio of the maternal diet during gestation and lactation rather than that of the diet intake by offspring after weaning strongly affects the development of overt diabetes in NOD mice.

Key words: Type1 diabetes, NOD mouse, maternal nutrition, essential fatty acid, insulinitis

1. はじめに

ヒト1型糖尿病は、遺伝素因に環境因子が作用して起こる自己免疫性炎症により、膵臓ラ氏島が破壊されて発症する^{1~4)}(Fig.1)。環境因子には出生前後の母体環境が含まれることが示唆されている^{4,5)}(Fig.1)。母体環境要因については、母子間のウイルス感染や、胎盤やミルクを介した栄養素、ホルモン、インスリン自己抗体(IAA)の移行など^{5~6)}、母から仔

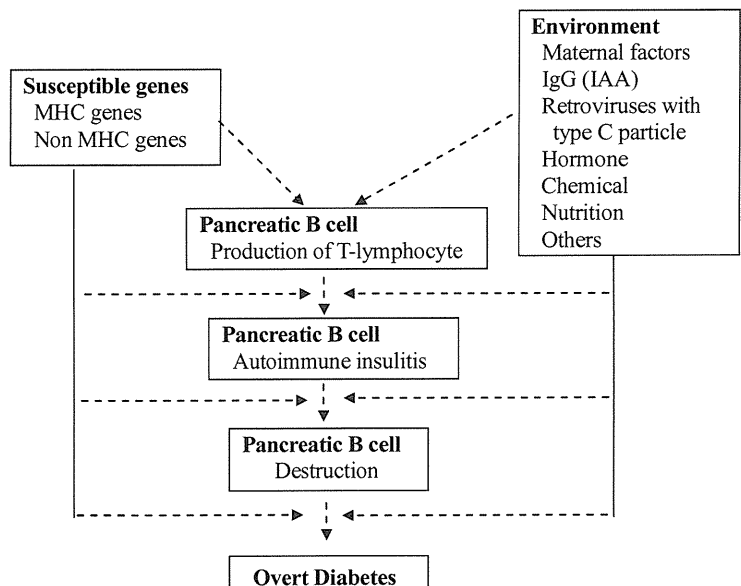


Fig. 1. Mechanism of the development of type 1 diabetes. Kagohashi Y, et al.: The Journal of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy 7(1):23-29, 2007 より改変

へ伝わる物質についての議論が複数ある (Table1)⁴⁾。母子ウイルス感染説は、最初に Fujita ら、その後 Tsumura らや我々の報告より、内因性のウイルス由来の粒子が膵臓の自己免疫性の炎症に関係していることが示唆され、そのウイルス発現やそれに伴う膵島炎の進行には、母体を介したホルモンの関与も示唆された^{7~10)}。

母体栄養については、すでに1型糖尿病の発症と乳児期に摂取する母乳および牛乳中の蛋白との関連性あるいは、母乳栄養期間についての報告がヒトにおいても実験動物についても多数ある^{11~12)}。その中で、Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Project (DIPP) では、一般の出生児について臍帯血で HLA 検査を行い、1型糖尿病のハ

Table 1 Environmental factors on the development of type 1 diabetes

Viruses	Nutrition
Endogenous virus	Vitamin D
Retroviruses with type C particles	Vitamin E
Exogenous virus	Cow's milk protein
Coxsackieviruses B4 and B5	Wheat gluten
Mumps virus	N-Nitroso compounds
Rubella virus	Nitrate
Cytomegalovirus	PUFA
Reoviruses	(Polyunsaturated fatty acid)
Encephalomyocarditis virus	
Enterovirus	Chemicals
Rotavirus	Nicotinamide
	Cyclosporin
Others	Azathioprine
X-ray	Glucocorticoid
	Insulin

Kagohashi Y, et al.: The Journal of the Japanese Society of Diabetes and Pregnancy 7(1):23-29, 2007 より改変

イルスク遺伝子をもつ児に対して自己抗体測定を行った¹²⁾。その結果、早期に調整乳に暴露すると、自己抗体陽性率が高くなり、1型糖尿病発症率が高くなる可能性があるという結果が報告された。大規模試験においてよく用いられ、有力な1型糖尿病発症予知マーカーであるインスリン自己抗体は、ヒトにおいてもマウスにおいても生後早期に陽性になるという報告がある^{5~6)}。Greeley らは、インスリン自己抗体は、抗体陽性の NOD マウスの母親を介してその仔に伝播されると報告したが⁵⁾、我々の報告を含めて、母体を介した IAA の関与とその伝播経路やその後の免疫反応から病態への影響については、いまだに議論の最中である^{5~6, 9~10)}。魚油と1型糖尿病との関連性については、現在までにいくつかのヒトを対象とした大規模調査が行われているがいまだに結論は出ていない。乳幼児期に摂取する魚油に含まれるビタミン D もしくはドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) のどちらかが、インスリン自己抗体の出現率や1型糖尿病発症予防に関与するという報告があるが、いずれも結果は一致しておらず、摂取する時期や量により異なると考えられている^{13~18)}。母体環境を形成している遺伝的素因からくる母体環境と環境要因 (外的要因) からくる母体環境は、ともに重要な要因として更なる研究を進める必要があると考えられる。ここでは、これまでの我々の研究を中心に母体環境の中でも母体栄養と1型糖尿病発症の関係について述べる。

2. 母体栄養の相違が1型糖尿病発症に及ぼす影響について

必須脂肪酸比率をはじめとする栄養成分は、摂取期間の長短により影響は様々であり、母体を通じた栄養成分としてのみならず、母体の免疫機能自体に影響を与え、伝播するホルモン、抗体へ影響する可能性がある^{4,18~19}。以前より、欧米を中心とした、食生活における必須脂肪酸の n-6/n-3 摂取比率の上昇が報告され、アメリカでは平均 12-15 といった高い比率を示している²⁰。日本では、魚をよく食べる日本人は 2 から 3 の比率を保っている²⁰一方で、食生活の欧米化に伴い、若年者層においては、8 から 9 と上昇しつつある^{4,20}。近年のアレルギー、血管系の疾患、自己免疫疾患の増加はここに一因があるともいわれており²¹、実験動物をもちいた研究により、胎児や胎盤組織への脂肪取り込みは妊娠前からの摂取状況が反映し、胎児期・新生児期の組織形成や生育状況、免疫能には、必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) が重要な役割をもつことが知られている^{22,23}。

NOD マウス雌は、離乳後ほとんどの個体が膵島炎を発症し始め、生後 12 週令までには 100%の個体が膵島炎を発症する。数多く研究されている薬剤、栄養素についての報告には、生後 8 週令以降の NOD マウスを用いたシクロスポリン、ストレプトゾトシンが膵島炎の進行にどのように影響するのかについての報告や、暴露時期によって効果の異なる B9-23、ウシタンパクなどの膵島炎の誘発と抑制に対する影響の報告などが挙げられる^{5,24}。我々は、離乳前の胎児期・乳児期というライフステージの初期から、母体を介して摂取する必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) が膵島炎の程度に与える影響について解析することを目的として、必須脂肪酸の異なる 5 種類の食餌を母獣となる NOD マウスに妊娠する 4 週間前から摂取させ、その仔の膵島炎および顕性糖尿病発症率を検討した²⁵。その結果 (Fig.2)、必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) の違いにより顕性糖尿病発症率が修飾されることが示唆された²⁵。中でも、最も顕性糖尿病発症率が誘導された低 n-3 食(L) (n-6/n-3=14.5)、抑制された n-3 食(n) (n-6/n-3=3.0) の 2 種類を用い、ライフステージの各時期に摂取する食餌の違いによる 1 型糖尿病の病態進行への影響について詳細に検討を行った²⁶。その結果、離乳前後に母獣および仔が継続して低 n-3 食(L) を摂取した LLL (胎児期、授乳期、離乳後の 3 時期を通して L を摂取) 群の膵島炎は、継続して n-3 食(n) を摂取した nnn 群と比較して、生後 6 週齢において有意に進行していることが観察された²⁶。離乳前に低 n-3 食(L) を摂取し、離乳後に n-3 食(n) を摂取した LLn 群は有意差こそ認められなかったが、LLL 群の次に nnn 群と比較して進行している傾向がみ

られた²⁶⁾。離乳前に n-3 食(n)、離乳後に低 n-3 食(L)を摂取した nnL 群は、nnn 群と同程度の膵島炎の進行を示した²⁶⁾。また、さらに離乳前の胎児期および新生児期の各時期の食餌の影響を検討した結果、胎児期もしくは新生児・乳児期のどちらかに低 n-3 食(L)を摂取した群は、顕性糖尿病の最終発症率は抑制されなかった²⁶⁾。以上

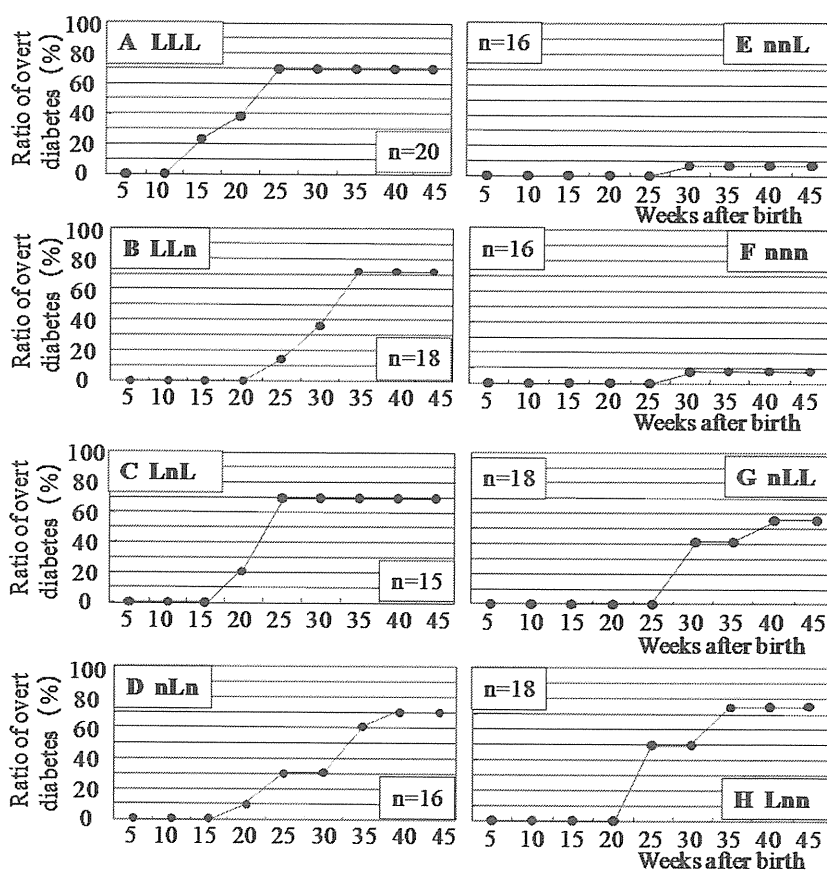


Fig. 2. Effects of combination of n-3 and Low n-3 chows on the onset and incidence of overt diabetes in NOD mice. Kagohashi Y, et al.: Congenit Anom 50(4):212-20. 2010 より改変

の結果より、離乳前に継続して必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) の低い食餌を摂取すると、膵島炎は認められるものの、顕性糖尿病への進行は抑制されることが示唆された²⁶⁾。また、離乳前の必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) が高くとも、離乳後、摂取する必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) を低く抑えることにより、膵島炎の進行がある程度抑えられる傾向にあり、顕性糖尿病の発症が遅延することが示唆された²⁶⁾。以上より、仔の離乳前に母体が摂取する必須脂肪酸比率 (n-6/n-3) が、膵島炎の進行とそれに伴う顕性糖尿病発症率を左右する可能性が示唆された²⁶⁾。すなわち、1型糖尿病発症予防に適正な必須脂肪酸比率と摂取時期の存在が示唆された。

3. 母体栄養と自己抗体の出現および1型糖尿病発症について

すでに、1型糖尿病の発症と乳児期に摂取する母乳および牛乳中の蛋白との関連性あるいは、母乳栄養期間についての報告がある。Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) study に登録された1型糖尿病の家族をもつ 253 人の小児について、インスリン自己抗体 (IAA)、GAD 抗体、IA-2 抗体といった、自己抗体陽性の 18 人と、抗体陰性の 153 人の栄養摂取状況を比較した結果、この両群では生後 3 ヶ月までの牛乳や乳製品の摂取に差は無く、母乳の摂取期間等にも差異はみられなかった¹¹⁾。したがって、乳児期における牛乳蛋白への早期暴露と膵臓 B 細胞の自己免疫とは関連がなく、牛乳蛋白は1型糖尿病の発症とは関係が薄いと結論が出されている¹¹⁾。また、Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Project (DIPP)では、一般の出生児について臍帯血で HLA 検査を行い、1型糖尿病のハイリスク遺伝子をもつ児に対して、自己抗体測定を行った¹²⁾。その結果、母乳栄養のみの期間が4ヶ月の児は2ヶ月未満であった児よりも、自己抗体出現率が有意に低かった¹²⁾。すなわち、早期に調整乳に暴露すると、自己抗体陽性率が高くなり、1型糖尿病発症率が高くなる可能性があるという結果である。日本食品標準成分表²⁷⁾によると、調製粉乳の必須脂肪酸比率 (n-6/n-3=12 程度)と比較して、人乳の必須脂肪酸比率は我々の研究に用いた n-3 食 (n-6/n-3=3.0)に近い値を示している^{26, 27)}。

これまでの報告をもとに、我々は、調製粉乳が母乳と程遠い必須脂肪酸比率をもつがために、1型糖尿病発症を誘発するのではないかと仮定し、研究を行った。その結果、仔のインスリン自己抗体は、母獣を介して(胎児期、授乳期を通して)低 n-3 食 (n-6/n-3=14.5)を摂取させると、生後早期に有意に出現したが、n-3 食 (n-6/n-3=3.0)を摂取させると、生後早期の自己抗体出現が抑制された²⁶⁾。したがって、低 n-3 食 (n-6/n-3=14.5)摂取による必須脂肪酸摂取比率の増加は、遺伝素因をもつ個体におけるインスリン自己抗体を出現させ自己免疫性糖尿病の発症を誘導し、n-3 食 (n-6/n-3=3.0)は発症を抑える可能性が示唆された²⁶⁾。

4. 母体環境および母体栄養がNODマウスの B 細胞量に与える影響について

顕性糖尿病発症時のヒトおよびマウスの B 細胞の量は、最初の量の約 10%にまで低下していることが報告されている²⁾。残存 B 細胞の量をいかに維持するかは、その後の治療の上で重要な課題である。顕性糖尿病を発症する原因としては、膵島炎の進行による B 細胞の破壊

に伴う絶対量の不足が考えられることはいうまでもないが、発症以前の B 細胞の量自体に問題がある場合も想定される。B 細胞の量はマウスの種類すなわち、遺伝により規定されていることが、Bock らの報告で示唆されている²⁸⁾。それによると、1型糖尿病モデル動物の NOD マウスは、膵島の数が他の 1 型糖尿病感受性遺伝子を持たないマウスよりも少ない²⁸⁾。遺伝子の違いによる内分泌環境を含めた体内環境の相違がこのような部分にもあらわれているものと思われる。また、Hermberg らによると、ホルモンの投与により、B 細胞の量に影響を与える、あるいは薬剤の投与により B 細胞の量が増加するなどの知見が得られている²⁹⁾。実際、我々が行った NOD マウス胚を異なる母体環境の子宮内へ移植する研究からも、母体環境の変化により顕性糖尿病を発病しなかった NOD マウスの膵島は、リンパ球の浸潤はみられつつも、代償性の肥大と類似した像がみられた⁹⁾。また、母体を介して摂取する必須脂肪酸比率が低く顕性糖尿病発症率が抑制された NOD マウスの膵島炎の進行は著しく抑制されており、膵島の病態に著しく影響した²⁶⁾。出生前後の母体の栄養状態が B 細胞の量に影響し、インスリン含量の減少をもたらすとの報告もあることから³⁰⁾、母体環境における栄養成分の影響は、母体の内分泌、免疫系を通じて、仔の将来に様々な影響を与えることが推察される。また、我々は、顕性糖尿病発病後の NOD マウスに、多価不飽和脂肪酸比率の低い食餌を摂取させ、その効果を検討したところ、顕性糖尿病の病態が軽減されることが確認された³¹⁾。残存 B 細胞の量が維持されていることのみならず、膵管の近くに新規の膵島の出現を示唆する像が見られ、体重減少の抑制や尿糖値の低下、生存日数の著しい延長が認められた³¹⁾。顕性糖尿病発症時に残存 B 細胞の量が最初の量の約 10%にまで低下したのち、その残存 B 細胞の量をいかに維持するかは、その後の治療上重要な課題である。以上のことから、発生段階における膵島の絶対量の差異と環境の相違が、それぞれ単独、あるいは複合的に原因となり、顕性糖尿病に至るまでの病態の進行と発症および発症後の症状に、差異が生じてくる可能性が考えられる。

5. おわりに

我々は、1型糖尿病と母体栄養のうち摂取する必須脂肪酸比率の重要性に着目した研究を行なった。その結果、離乳前の胎児期・乳児期における母体栄養中の必須脂肪酸比率が 1型糖尿病の発症を左右する可能性が示唆された。また、1型糖尿病発症が抑制された個体において、膵島 B 細胞の破壊に伴う代償性の膵島 B 細胞の増大が認められ、膵島 B 細胞量

や機能および血糖値のコントロールに離乳前の何らかの母体環境が関与する結果を得ているため、今後は引き続き消化管ホルモン等との関連性を中心に検討を行う必要がある。

また、欧米では、実験動物の結果に基づいて、一次予防および二次予防等の予防策を目指したコホート研究が行われつつある。国内においても、1型糖尿病と脂質栄養の関連性について、さらにヒトを対象とした短期および長期的な調査を行うことがのぞまれる。

謝辞

本校で紹介した研究においてご協力頂いた、島根県立大学短期大学部健康栄養学科の皆様、島根大学医学部環境生理学講座の橋本道男先生、島根大学医学部解剖学講座の武田裕美子様へ深謝致します。なお、本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金若手研究Bの助成を受けています。

参考文献

1. Atkinson MA, MacLaren NK. *New Engl J Med*, 331: 1428-1436, 1994.
2. Eisenbarth GS. *New Engl J Med*, 314: 1360-1368, 1986.
3. Tisch R, McDevitt H. *Cell*, 85: 291-297, 1996.
4. Kagohashi Y, Otani H. *Diabetes and Pregnancy*, 7:23-29, 2007.
5. Greeley SAW, Katsumata M, Yu L, Eisenbarth GS, Moore DJ, Goodarzi H, Barker CF, Naji A, Noorchashm H. *Nat Med*, 8: 399- 402, 2002.
6. Verge, CF. et al. *Diabetes*, 45 : 926-933, 1996.
7. Fujita H, Fujino H, Nonaka K, Tarui S, Tochino Y. *Biomedical Res*, 5: 67-70,1984.
8. Tsumura H, Miyazawa M, Ogawa S, Wang JZ, Ito Y, Shimura K. *Laboratory Animals*, 32:86-94, 1998.
9. Kagohashi Y, Udagawa J, Abiru N, Kobayashi M, Moriyama K, Otani H. *Diabetes*, 54: 2026-2031, 2005.
10. Kagohashi Y, Udagawa J, Abiru N, Kobayashi M, Moriyama K, Otani H. *Congenital Anomalies*, 45: 80-84, 2005.
11. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. *JAMA*, 276: 609-614, 1996.
12. Kimpimaki T, Erkkola M, Korhonen S, et al. *Diabetologia*, 44: 63-69, 2001.

13. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. *Am J Clin Nutr*, 78:1128-34, 2003.
14. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. *Diabetologia*, 43:1093-8, 2000.
15. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. *Diabetes Care*. 26:3237-42, 2003.
16. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, Orton HD, Barón AE, Clare-Salzler M, Chase HP, Szabo NJ, et al. *JAMA*, 298:1420-8, 2007.
17. Norris JM. *Curr Diab Rep*, 10:345-9, 2010.
18. Miller MR, Yin X, Seifert J, Clare-Salzler M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. *Pediatr Diabetes*, 12:669-75, 2011.
19. Barker DJP, Osmond C. *Lancet I*, 1077-81, 1986.
20. Simopoulos AP. *Biomed Pharmacother*, 56:365-379, 2002.
21. Kankaanpää P, Nurmela K, Erkkilä A, Kalliomaeki M, Holmberg-Marttila D, Salminen S, Isolauri E. *Allergy* 56:633-8, 2001.
22. Uauy-Dagach R, Mena P. *Clin Perinatol*, 22:157-75, 1995.
23. Fagen A, Scheidler J. *J Ren Nutr*, 10:215-30, 2000.
24. Schmid S, Koczwara K, Schwinghammer S, Lampasona V, Ziegler AG, Bonifacio E. *Clin Immunol*, 111:108-18, 2004.
25. Kagohashi Y, Otani H. *Experimental Animals*, 60: PageS122, 2011.
26. Kagohashi Y, Abiru N, Kobayashi M, Hashimoto M, Shido O, Otani H. *Congenit Anom*, 50:212-20, 2010.
27. 文部科学省 科学技術・学術審議会資源調査分科会. 五訂増補日本食品標準成分表 脂肪酸成分表編, 2005.
28. Bock T, Pakkenberg B, Buschard K. *Diabetes*, 54: 133-137, 2005.
29. Hermberg A, Fassler R, Geley S, Johrer K, Kroemer G, Bock G, Kofler R. *J Immunol*, 145: 4332-4337, No. 12, 1990.
30. Hoet JJ, Ozanne S, Reusens B. *Environmental Health Perspectives*, 108: 563-568, 2000.
31. Kagohashi Y, Otani H. *Congenit Anom*, 50:226-31, 2010.

