【解説】

子宮内高血糖環境より胎児の心臓を保護する ω -3系不飽和脂肪酸の役割

糖尿病妊婦にとっての妊娠期のエイコサペンタエン酸の摂取

中村彰男*¹, 河原田律子*²

胎児期の子宮内環境が生まれてきた子どもの将来の疾病に影響を及ぼすことがいくつかのコホート研究により明らかになりつつある。現在では妊娠期の低栄養環境が生活習慣病の発症に深く関与するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念が提唱されている。では、糖尿病の妊婦のように子宮内が高血糖という過栄養環境ではどのようなリスクがあるのだろうか？ 本稿では妊婦の子宮内高血糖環境がもたらす子どもへのリスクとそれを改善する ω -3系不飽和脂肪酸の役割について解説する。

子宮内環境と子どもの将来の健康

近年、食育は胎児期から行うことがたいへん重要であると考えられている⁽¹⁾。それは妊娠中の母親が摂取する食事が子どもの将来の生活習慣病などの疾病発症に深く関わっていることがわかってきたためである。第二次

世界大戦の軍事行動に関連した「オランダの冬の飢餓」や「レニングラード包囲戦」、中国共産党による「中国の大躍進政策」などの飢餓状況で出産した子どもたちのその後のコホート研究によりそれらが明らかにされている⁽²⁻⁴⁾。この時期に妊娠し、胎児期を低栄養環境で過ごした子どもは低出生体重児（出生体重が2,500g未満の児）として生まれ、成人後に耐糖能の低下、肥満、高血圧などの生活習慣病や精神疾患を発症リスクが高くなる。この「成人病胎児期発症説」は英国サウザンプトン大学のデビッド・バーカー博士により提唱され⁽⁵⁾、現在では Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という概念へと発展している⁽⁶⁾。

では、逆に胎児期を過栄養環境で過ごした子どもには悪い影響はないのだろうか？ 糖尿病の患者が妊娠し出産する糖尿病合併妊娠、および妊娠により発症する妊娠糖尿病がその答えを与えてくれる。つまり、これらの妊婦の疾病では母体の血糖値が上昇することにより、胎盤を通じて、血糖値の高い血液が胎児に供給される子宮内高血糖状態となる。子宮内高血糖が胎児に及ぼす合併症として、巨大児、低酸素症、多血症、呼吸障害、先天奇形および心肥大などが報告されており、流産、早産の危

The Role of ω -3 Unsaturated Fatty Acids to Protect the Fetal Heart from the Intrauterine Hyperglycemia: Intake of Eicosapentaenoic Acid during Pregnancy for the Diabetic Pregnant Women

Akio NAKAMURA, Ritsuko KAWAHARADA, *¹群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学, *²高崎健康福祉大学健康福祉学部健康栄養学科

◆◆◆ コ ラ ム ◆◆◆

胎児期は子どもの将来を決める大切な時期であることは多くの研究からわかっている。生まれてくる子どもは、子宮内でいまだ見たこともない外の世界に思いを馳せながら、お母さんの胎盤から伝わってくるさまざまな情報を解析し、記録として残し、生まれた後に万全の準備を行っている。もし、外の環境が食べるものに乏しく、非常に過酷な環境であれば、出生後は少ない糧から十分な栄養を蓄えられるように遺伝子をあらかじめセットしておくだろう。これは胎児期のエピジェネティクス制御として注目されている。そのような子宮内低栄養環境で過ごした子どもが、生まれてきた世界が実際にはそれほどは過酷ではなかったとしたら、それらの準備は仇となり生活習慣病を発症するかもしれない。第二次世界大戦の終わりからこのようなコホート研究（ある同じ境遇の人達を年齢の人たちを対象に何年も健康調査を行う）が多く行われた。ところが、逆に胎児期を過栄養環境で過ごした子どもたちについての研究は少ない。近年、日本でも食の欧米化と第一子出産年齢の高齢化に伴い、糖尿病妊婦や妊娠に伴い糖尿病を発症す

る妊娠糖尿病が増えている。妊婦が糖尿病であると、エネルギーの源である血中のブドウ糖が非常に高くなり高血糖（過栄養）の状態となる。妊婦の高血糖は胎盤を通じて胎児の子宮内を高血糖環境に変える。1型糖尿病の妊婦の研究から、子宮内高血糖環境で生まれてきた子どもには巨大児、低酸素症、多血症、呼吸障害、先天奇形および心肥大などの合併症が見られ、流産、早産の危険リスクが高まり、最悪の場合は子宮内胎児死亡に至るケースもある。われわれは本稿にて、合併症の中でも心肥大などの心血管イベント着目し、子宮内高血糖環境がどのような分子機構で疾病にかかわるのかを糖尿病妊娠モデルラットを用いて解析した。その結果、糖尿病妊娠モデルラットから生まれてきた仔の心臓では分子シグナル伝達が異常をきたしていることがわかった。ところが、妊娠期に魚油に含まれる ω -3系の不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸を摂取することにより、そのシグナル異常が改善された。子どもの将来を考慮すると、妊娠期に薬物療法に頼るわけにはいかない。子宮内高血糖環境から胎児の心臓を守る為に、食事管理とエイコサペンタエン酸をサプリメントとする栄養補助療法はたいへん重要であると考えられる。

図1 ■ 妊婦の高血糖は胎児を子宮内で高血糖環境にさらす
子宮内高血糖環境はインスリン抵抗性を惹起させ、生まれてきた子どもの心血管イベントを発症させる。

険リスクが高まり、最悪の場合は子宮内胎児死亡に至るケースもある^(7,8)。しかしながら、子宮内高血糖環境がそれらの疾病にどのように関与しているかはほとんど理解されていない。そこでわれわれは子宮内高血糖動物モデルを作製し、生まれてきた仔の心臓でいったい何が起きているかを分子レベルで調べる研究を行っている（図1）。

高血糖妊娠モデル動物を用いた分子栄養学的研究

われわれは妊娠2日目のラットにストレプトゾトシンを尾静脈投与することによりインスリン分泌不全の糖尿病妊娠モデルラットを作製した。この際、母胎の血糖値を上手にコントロールすることは非常に重要であった。なぜならば、血糖値が500mg/dLを超えてくると大部分は子宮内で死産となる⁽⁹⁾。まずはじめに妊娠中の食餌が生まれる仔に与える影響を検討するために、作製した糖尿病妊娠ラットに、飽和脂肪酸を多く含む高脂肪ラード食（脂肪56.7%）を与えたところ、その死産率はコントロール食（脂肪7%）を与えたラットに比べて有意に高くなった⁽⁹⁾。これは子宮内高血糖環境に加えて、妊娠期間の飽和脂肪酸を多く含む高脂肪ラード食の摂取が、生まれてきた仔の心血管イベントを増悪した可能性が考えられる。飽和脂肪酸に含まれるパルミチン酸の過剰の摂取は心機能障害を引き起こすことが報告されている⁽¹⁰⁾。それに対して、 ω -3系不飽和脂肪酸を多く含む魚油は死産率を減少させることが報告されている⁽¹¹⁾。そこで、糖尿病妊娠ラットに不飽和脂肪酸を多く含む魚油食、飽和脂肪酸を多く含むラード食、普通食をそれぞれ摂取させ、各群から得た仔の心臓について解析を行った。ラード食を摂取した親から生まれた仔では、死産率

や中性脂肪値が高くなったが、魚油食を摂取した仔ではそれらは有意に改善された⁽¹²⁾。生まれたばかりの仔の血糖値は生後4日目まで子宮内高血糖環境の影響で高血糖を示すが、それ以降は正常値に戻る(図2)。そこで、われわれは正常値に戻った4日目の仔の心臓のインスリンシグナル伝達系についてウェスタンブロット法により解析した⁽¹²⁾。

インスリンシグナル伝達系の働きは、インスリンがインスリン受容体を介して、phosphoinositide-dependent protein kinase-1 (PDK1) やmechanistic target of rapamycin (mTOR) が活性化され、鍵分子であるAktがリン酸化される。Aktのリン酸化によりインスリンシグナル伝達系が活性化されると、glucose transporter type 4 (Glut4) が細胞膜へトランスロケーションにより、細胞内へのグルコースの取り込みが促進される⁽¹³⁾。

われわれの実験結果では、ラード食を摂取した糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の心臓では、通常のシグナル

図2 ■ 正常および糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の血糖値の推移

糖尿病妊娠ラットの仔は生まれた直後は子宮内高血糖の影響で血糖値は高いが、4日目移行は正常に戻る。

伝達とは異なる異常なシグナルが観察された(図3)。インスリンシグナル伝達系にかかわるAktのリン酸化が阻害されており、インスリン抵抗性が惹起されていると考えられた。一方、MAPキナーゼシグナルにおけるp38, c-Jun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化レベルは亢進していた。このことは子宮内高血糖により活性酸素種 (ROS) が発生し、酸化ストレスや小胞体ストレスが引き起こされ、MAPキナーゼ系シグナルが活性化されていると考えられた⁽¹²⁾。興味深いことは子宮内高血糖環境を経て生まれた仔は生後4日目には血糖値は正常に戻っているがシグナル異常はこの後も継続することである。ところが、子宮内高血糖環境であっても、妊娠中に魚油食を摂取した糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の心臓ではこれらのシグナル異常が改善されていた⁽¹²⁾。

妊娠期における ω -3系不飽和脂肪酸摂取

これまでの研究結果より、魚油には子宮内高血糖に暴露された仔の心臓のシグナル異常を改善する効果があることが明らかとなった。では、糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の心臓のシグナル伝達系の異常がなぜ発生するか？ また、魚油を摂取させることでなぜ心臓のインスリンシグナル伝達系の異常が改善されるのか？ に関しては今のところよくわかっていない。そこで、まずわれわれは魚油のどのような成分にこれらの改善効果があるかについて検討を行った。そこで着目したのが魚油に豊富に含まれる ω -3系不飽和脂肪酸である。

脂肪酸は、炭素鎖から構成され、二重結合の有無で飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に大きく分類される(図4)。不飽和脂肪酸には二重結合を1個含む一価不飽和脂肪酸と2個以上存在する多価不飽和脂肪酸がある。さらに多

母	正常の母ラット		糖尿病の母ラット	
	普通食	普通食	ラード食	魚油食
仔				
死産率 (%)	4.7	9.0	35.9	24.3
中性脂肪 (mg/dL)	122±16	114±40	151±18	87±12
インスリンシグナル	p-Akt ↑ mTOR ↑	p-Akt ↓ mTOR ↓	p-Akt ↓ mTOR ↓	p-Akt ↑ mTOR ↑
炎症性シグナル	p-38 ↓ p-JNK ↓	p-38 ↑ p-JNK ↑	p-38 ↑ p-JNK ↑	p-38 ↓ p-JNK ↓
	正常なインスリンシグナル伝達系	インスリンシグナル伝達系の異常		インスリンシグナル伝達系異常の改善

図3 ■ 正常および糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の血糖値の推移

糖尿病妊娠ラットから生まれた仔で、妊娠中に母ラットがラード食を摂取することにより、死産率は高くなり、仔の心臓におけるインスリン関連シグナルは異常を示した。それに対して魚油食を食べた母ラットから生まれた子どもの死産率は低下し、異常を示したインスリン関連シグナルは改善された。

脂 肪 酸

図4 ■脂肪酸は飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸に分類される

魚油には ω -3系不飽和脂肪酸であるEPAが豊富に含まれる。

価不飽和脂肪酸は、二重結合の位置が ω 位であるメチル基末端から数えて何番目に位置するかにより、 ω -3系脂肪酸、 ω -6系脂肪酸および ω -9系脂肪酸に区別される⁽¹⁴⁾。

飽和脂肪酸は化学的に安定で通常は常温で固体である。動物性油脂のラードなどに多く含まれているパルミチン酸やステアリン酸が代表的な飽和脂肪酸で、特にパルミチン酸は、心血管疾患の危険因子として報告されている⁽¹⁵⁾。一方、不飽和脂肪酸は化学的に不安定で通常は常温で液体である。一価不飽和脂肪酸には ω -9系不飽和脂肪酸としてオリーブ油に多く含まれるオレイン酸があり、血液中のLDLコレステロールを下げる効果があると言われている⁽¹⁶⁾。 ω -6系不飽和脂肪酸のリノール酸、 γ -リノレン酸はコーン油やベニバナ油などの植物性油脂に多く含まれ、サラダオイルやマーガリンなどの原材料として冠動脈疾患を減らすと言われたが、最近ではLDLコレステロールだけでなくHDLコレステロールを減らすなど、かならずしも冠動脈疾患に対する良い効果は認められていない⁽¹⁷⁾。 ω -3系不飽和脂肪酸のエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)は魚油や藻類に多く含まれる⁽¹⁸⁾。また、 α -リノレン酸はシソ油やエゴマ油やくるみなどの陸上植物に多く含まれる。人間は体内でリノール酸から α -リノレン酸を合成することができないため、 α -リノレン酸はリノール酸と並び必須脂肪酸である。われわれは体内で α -リノレン酸からEPAそしてDHAに変換することができるが、その変換効率率は10~15%と非常に低く、魚油や藻類に含まれるEPAやDHAを直接摂取することは重要であると考えられている。特に未熟児や新生児では、EPAやDHA合成

に必要なデサチュラーゼやエロンガーゼの酵素活性が低下していることが知られており、母親がEPAやDHAを多く含む食物を直接摂取することが必要となってくる⁽¹⁹⁾。 ω -3系不飽和脂肪酸には、脂質改善効果(中性脂肪低下、VLDLコレステロール低下、HDLコレステロール上昇)、血小板凝集の抑制作用、血管拡張およびプラークの安定化など多面的な作用が報告されている⁽²⁰⁾。臨床においては高純度EPA製剤(エパデール)やDHA/EPA製剤(ロトリガ)に脂質代謝異常改善や心血管系イベントに対する保護効果が示され、高脂質血症や末梢動脈障害の改善・予防薬として臨床で使用されている⁽²¹⁾。

このように魚油に豊富に含まれている ω -3系不飽和脂肪酸は子宮内高血糖環境で発生した心臓の異常シグナル伝達を改善する可能性のある有力な候補である。そこで、妊娠糖尿病モデルラットを用いてこのEPAの効果について検討した。妊娠期間中、糖尿病妊娠ラットに普通食を摂取させ、EPAを胃ゾンデにて妊娠期間、毎日、経口投与し、生まれた仔の心臓およびそれらの心臓から単離培養した初代心筋培養細胞について、インスリンシグナル伝達系に与える影響を調べた(図5)。予想どおり、妊娠中にEPAを摂取した糖尿病妊娠ラットから生まれた仔の心臓およびその心臓から単離培養した初代心筋培養細胞では、インスリンシグナルの異常が改善されていた⁽²²⁾。さらに、糖尿病妊娠ラットの仔から単離した初代心筋培養細胞をインスリンで刺激してもGlut4の細胞膜へのトランスロケーションは阻害されており、インスリン抵抗性が惹起されていることがわかった⁽²²⁾。ところが、妊娠中にEPAを摂取した糖尿病妊娠ラット

図5 ■ 生まれてきた仔の心臓から単離した初代心筋培養細胞におけるEPAの影響

妊娠中に普通食および普通食にEPAを添加した栄養補助食を摂取した糖尿病母ラットから生まれた仔の心臓から単離培養した初代心筋培養細胞を用いてインスリンシグナル、糖の取り込み、タンパク質の糖化、炎症性シグナルおよびヒストンのメチル化について検討を行った。EPAは生まれた仔の分子シグナル異常を改善した。

の仔の心臓から単離された初代心筋培養細胞ではGlut4の細胞膜へのトランスロケーションが改善されていた。このように魚油に含まれる ω -3系不飽和脂肪酸のEPAが子宮内高血糖環境で破綻したシグナル異常を改善した可能性が高いことが明らかとなった⁽²²⁾。

では、なぜ子宮内高血糖環境が仔の心臓のシグナル異常を引き起こしているのだろうか？ われわれは糖尿病の母親から生まれた仔の心臓より単離した初代心筋培養細胞についてさらに詳細に検討を行った。子宮内高血糖環境では、多くのタンパク質が酸化ストレスにより産生される終末糖化産物（AGEs: Advanced Glycation End Products）により修飾を受けている可能性が考えられる。最近、AGEsはその受容体であるRAGEを介してさまざまなサイトカインの放出により多くの疾患にかかわっていることが明らかとなり注目されている⁽²³⁾。そこで、抗AGEs抗体を用いてタンパク質の糖化を調べてみたところ、糖尿病妊娠ラットの仔の心臓そして単離した初代心筋培養細胞において、さまざまなタンパク質がAGEs化されていることが明らかになった⁽²²⁾（図5）。このタンパク質のAGEs化はインスリンシグナル伝達系にかかわる酵素の活性阻害や酸化ストレスによる慢性炎症を引き起こす可能性は高いと考えられる。ところが興味深いことに、EPAを摂取した仔の心臓および初代心筋培養細胞ではこれらのタンパク質のAGEs化が有意に抑制されていた⁽²²⁾。子宮内高血糖環境において発生する活性酸素種（ROS; reactive oxygen species）は心筋の

発生過程で細胞に慢性炎症を起こさせ、多くのタンパク質を酸化していると考えられる。実際にROSの検出蛍光試薬であるCellROX[®] Greenを用いて、糖尿病妊娠ラットの仔の心臓から単離した初代心筋培養細胞を調べて見たところ、単離した初代心筋培養細胞では有意にROSの発生が高かった（図5）（筆者ら、未発表データ）。さらに、炎症性シグナル分子のNF- κ B、TNF α やIL-6の遺伝子発現レベルをリアルタイムPCRで調べたところ、正常な母ラットから生まれた仔と比較して有意に上昇していた。そしてEPAの摂取はこれらを有意に抑制した（図5）（筆者ら、未発表データ）。すでに述べたように、MAPキナーゼ系シグナルも惹起されていることから、胎児期の心臓発生段階で惹起されるこれらの慢性炎症は心臓形成に大きなダメージを引き起こすことは想像できる。さらにわれわれはエピジェネティクス制御の一つであるヒストンコードについても検討を行った。その結果、心臓ではヒストン3のK4およびK9のメチル化が促進されていた（図5）。そして、妊娠中にEPAを摂取することでヒストン3のK4およびK9のメチル化も抑制された（筆者ら、未発表データ）。このように、子宮内高血糖環境で胎児期を過ごした仔から単離した初代心筋培養細胞を用いた解析により、子宮内高血糖がもたらす心臓のシグナル異常はAGEsやROSによる慢性炎症とエピジェネティクスによる複合的な要因により引き起こされている可能性が強く示唆される。

心血管系イベントにかかわるEPAの効果

子宮内高血糖環境から生まれた仔の心臓やその初代心筋培養細胞で見られるシグナル異常が、妊娠中の母親のEPA摂取により改善されることが明らかになってきた。しかしながら、その詳細な分子メカニズムに関してはまだまだよく理解されていない。そこで、これまで明らかになっているEPAの心臓保護作用の分子機構をいくつか紹介し、妊娠中のEPA摂取が仔の心臓を保護するメカニズムに迫りたい。

内皮細胞から放出されるエンドセリン1（ET-1）や一酸化窒素は血管平滑筋の収縮制御や血管の維持に大きくかかわっている⁽²⁴⁾。機械的刺激により新生児ラットの血管内皮細胞からの分泌されるET-1はストレス誘発性心筋肥大症を引き起こす⁽²⁵⁾。ヒトの血管内皮細胞において、EPAはインスリン誘導により分泌されるET-1を抑えた⁽²⁶⁾。心筋細胞において、EPAの作用はインスリン刺激によるET-1の遺伝子発現を減らし、その結果、TGF- β 1（Transforming growth factor β 1）産生やJNK

の活性化を抑え、ベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (α PPAR- α) を調節することにより心筋肥大症を改善すると考えられている^(27, 28)。さらに2型糖尿病モデルラット (OLETF) の大動脈を用いた研究では、魚油に含まれる ω -3系不飽和脂肪酸のEPAはET-1のMAPキナーゼ系シグナルを阻害し、炎症シグナルを抑えることにより、内皮機能不全を含めた心血管系障害を改善すると考えられる⁽²⁹⁾。

飽和脂肪酸のパルミチン酸は心筋細胞機能不全を引き起こし⁽³⁰⁾、TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインが発現することで、インスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている^(31, 32)。さらに、ラット心筋芽細胞株 (H9C2) を用いた研究ではパルミチン酸はインスリンシグナル伝達系やMAPキナーゼシグナル系により、NF- κ B活性が惹起され、心筋細胞でアポトーシスやインスリン抵抗性の原因となることが明らかになっている^(33, 34)。興味深いことに、 ω -3系不飽和脂肪酸のEPAは、パルミチン酸により誘発されるインスリン抵抗性やアポトーシスを抑制することが報告されている^(35, 36)。

このようにEPAには炎症性シグナルを抑制することにより心不全などの心血管系イベントを改善する分子機構があることがしだいに明らかになってきた⁽³⁷⁾。では、EPAはどのようにして細胞にシグナルを伝えているのであろうか？ 最近、Gタンパク質共役型のオーファン受容体であるGPR120の特異的リガンドとして ω -3系不飽和脂肪酸が同定された⁽³⁸⁾。EPAなどの ω -3系不飽和脂肪酸はGPR120に結合することで、脂肪細胞において炎症性マクロファージからのサイトカイン産生を減らし、インスリン抵抗性を改善する可能性が示唆された⁽³⁸⁾。このGPR120を介した抗炎症作用は、下流の β -arrestin2/TAK1 binding protein-1を経由して、transforming growth factor- β activated kinase-1 (TAK1) を阻害することにより、Toll-like receptorやTNF α などが関与するシグナルを抑えることにより引き起こされることが明らかになっている^(39, 40)。GPR120は現在、遊離脂肪酸受容体 (FFAR4) と命名され、このFFAR4を標的とした糖尿病や肥満などの生活習慣病の創薬ターゲットとして注目されている⁽⁴¹⁾。しかしながら、心筋細胞におけるGPR120の機能に関してはいまだほとんどわかっていない。

おわりに

2010年タイム誌の表紙には妊婦の写真と「How the First Nine Months Shape the Rest of Your Life」のタ

イトルが書かれていた⁽⁴²⁾。妊娠期はわれわれの未来を決定する非常に大切な時期であることを暗示している。これまでの多くのコホート研究は妊娠期の子宮内低栄養環境が生まれてくる子どもたちの将来の生活習慣病リスクについて多くのことが示唆された。しかしながら、子宮内過栄養環境がもたらす影響に関しては多くの研究はない。高齢出産に伴う妊婦の2型糖尿病や妊娠糖尿病が増えるにつれて、今後、これらのコホート研究が行われると考えられる。われわれの最近の糖尿病妊娠動物モデルを用いた基礎研究から、子宮内高血糖環境が胎児の心臓の発生段階でどのような分子シグナルに異常が起こっているかに関して少しずつわかってきた。そして、魚油に含まれる ω -3系不飽和脂肪酸であるEPAはそのシグナル異常を改善することが明らかになった。しかしながら、ヒストンコードの過剰なメチル化で見られるようなエピジェネティックな記録がどのような影響を及ぼし、なぜ、EPAはそのメチル化を抑制するのかについてはほとんどわかっていない。これらは今後の重要な課題である。このように、子どもの将来を考えると、妊娠期間の血糖管理は非常に重要であり、できれば薬物療法は基本的に使いたくはない。胎児の正常な発育と将来を考慮すると、食事管理やサプリメントなどによる栄養補助療法を実施することはたいへん意義があると思われる。

謝辞：本稿で紹介した筆者らの研究は日本学術振興会科学研究費補助金 (23650489, 26750054, 15K00809) によるサポートにより行われた。

文献

- 1) J. Stang & L. G. Huffman: *J. Acad. Nutr. Diet.*, **116**, 677 (2016).
- 2) T. J. Roseboom, J. H. van der Meulen, A. G. Ravelli, C. Osmond, D. J. Barker & O. P. Bleker: *Twin Res.*, **4**, 293 (2001).
- 3) S. A. Stanner & J. S. Yudkin: *Twin Res.*, **4**, 287 (2001).
- 4) S. Song, W. Wang & P. Hu: *Soc. Sci. Med.*, **68**, 1315 (2009).
- 5) D. J. P. Barker & C. Osmond: *Lancet*, **327**, 1077 (1986).
- 6) M. Hanson, K. M. Godfrey, K. A. Lillycrop, G. C. Burdge & P. D. Gluckman: *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **106**, 272 (2011).
- 7) L. L. Barnes-Powell: *Neonatal Netw.*, **26**, 283 (2007).
- 8) A. Plagemann: *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, **21**, 143 (2008).
- 9) R. Nasu, K. Seki, M. Nara, M. Murakami & T. Kohama: *Endocr. J.*, **54**, 563 (2007).
- 10) J. D. Salvig & R. F. Lamont: *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **90**, 825 (2011).
- 11) L. Hooper, N. Martin, A. Abdelhamid & G. Davey Smith: *Cochrane Database Syst. Rev.*, **10**, CD011737 (2015).
- 12) R. Nasu-Kawaharada, A. Nakamura, S. K. Kakarla, E. R. Blough, K. Kohama & T. Kohama: *Nutrition*, **29**, 688 (2013).

- 13) L. Bertrand, S. Horman, C. Beauloye & J. L. Vanoverschelde: *Cardiovasc. Res.*, **79**, 238 (2008).
- 14) 佐々木 敏, 菱田 明監修: “日本人の食事摂取基準 2015”. 第一出版, 2014, pp. 110-142.
- 15) M. C. de Oliveira Otto, D. Mozaffarian, D. Kromhout, A. G. Bertoni, C. T. Sibley, D. R. Jacobs Jr. & J. A. Nettleton: *Am. J. Clin. Nutr.*, **96**, 397 (2012).
- 16) G. M. Wardlaw & J. T. Snook: *Am. J. Clin. Nutr.*, **51**, 815 (1990).
- 17) P. Pietinen, A. Aschrio, P. Korhonen, A. M. Hartman, W. C. Willett, A. Albanes & J. Virtamo: *Am. J. Epidemiol.*, **145**, 876 (1997).
- 18) P. M. Kris-Etherton, D. S. Taylor, S. Yu-Poth, P. Huth, K. Moriarty, V. Fishell, R. L. Hargrove, G. Zhao & T. D. Etherton: *Am. J. Clin. Nutr.*, **71**(Suppl), 179S (2000).
- 19) M. M. H. P. Foreman-van Drongelen, J. M. Westdorp, A. C. van Houwelingen, G. Hornstra, T. H. M. Hasaart & C. E. Blanco: *Am. J. Clin. Nutr.*, **57**, 829 (1993).
- 20) D. Swanson, R. Block & S. A. Mousa: *Adv. Nutr.*, **3**, 1 (2012).
- 21) M. Yokoyama, H. Origasa, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, Y. Saito, Y. Ishikawa, S. Oikawa, J. Sasaki, H. Hishida, H. Itakura *et al.*: Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: *Lancet*, **369**, 1090 (2007).
- 22) 河原田律子, 小浜智子, 中村彰男: 糖尿病と妊娠, **25**, 91, (2015).
- 23) N. L. Reynaert, P. Gopal, E. P. Rutten, E. F. Wouters & C. G. Schalkwijk: *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **81**, 403 (2016).
- 24) V. Bauer & R. Sotniková: *Gen. Physiol. Biophys.*, **29**, 319 (2010).
- 25) T. Yamazaki, I. Komuro, S. Kudoh, Y. Zou, I. Shiojima, Y. Hiroi, T. Mizuno, K. Maemura, H. Kurihara, R. Aikawa *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **271**, 3221 (1996).
- 26) K. Chisaki, Y. Okuda, S. Suzuki, T. Miyauchi, M. Soma, N. Ohkoshi, H. Sone, N. Yamada & T. Nakajima: *Hypertens. Res.*, **26**, 655 (2003).
- 27) N. Shimojo, S. Jesmin, S. Zaedi, S. Maeda, M. Soma, K. Aonuma, I. Yamaguchi & T. Miyauchi: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **291**, H835 (2006).
- 28) N. Shimojo, S. Jesmin, S. Sakai, S. Maeda, T. Miyauchi, T. Mizutani, K. Aonuma & S. Kawano: *Life Sci.*, **118**, 173 (2014).
- 29) T. Matsumoto, N. Nakayama, K. Ishida, T. Kobayashi & K. Kamata: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**, 324 (2009).
- 30) K. Drosatos & P. C. Schulze: *Circulation*, **130**, 1775 (2014).
- 31) M. Jové, A. Planavila, R. M. Sánchez, M. Merlos, J. C. Laguna & M. Vázquez-Carrera: *Endocrinology*, **147**, 552 (2006).
- 32) J. Zhang, W. Wu, D. Li, Y. Guo & H. Ding: *Endocrine*, **37**, 157 (2010).
- 33) C. D. Wei, Y. Li, H. Y. Zheng, K. S. Sun, Y. Q. Tong, W. Dai, W. Wu & A. Y. Bao: *Lipids Health Dis.*, **11**, 135 (2012).
- 34) M. Park, A. Sabetski, C. Y. Kwan, S. Turdi & G. Sweeney: *J. Cell. Physiol.*, **230**, 630 (2015).
- 35) H. C. Hsu, C. Y. Chen, B. C. Lee & M. F. Chen: *Eur. J. Nutr.*, **55**, 2445 (2016).
- 36) S. Cetrullo, B. Tantini, F. Flamigni, C. Pazzini, A. Facchini, C. Stefanelli, C. M. Caldarella & C. Pignatti: *Nutrients*, **4**, 78 (2012).
- 37) P. Kazemian, S. M. Kazemi-Bajestani, A. Alherbishi, J. Steed & G. Y. Oudit: *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **26**, 311 (2012).
- 38) S. Talukdar, J. M. Olefsky & O. Osborn: *Trends Pharmacol. Sci.*, **32**, 543 (2011).
- 39) D. Y. Oh, S. Talukdar, E. J. Bae, T. Imamura, H. Morinaga, W. Fan, P. Li, W. J. Lu, S. M. Watkins & J. M. Olefsky: *Cell*, **142**, 687 (2010).
- 40) A. Ichimura, A. Hirasawa, O. Poulain-Godefroy, A. Bonnefond, T. Hara, L. Yengo, I. Kimura, A. Leloire, N. Liu, K. Iida *et al.*: *Nature*, **483**, 350 (2012).
- 41) D. Y. Oh & J. M. Olefsky: *Cell Metab.*, **15**, 564 (2012).
- 42) A. M. Paul: *Time*, Oct, **4**, 4 (2010).

プロフィール

中村 彰男 (Akio NAKAMURA)

＜略歴＞1990年高知大学卒業／1996年群馬大学大学院医学系研究科博士課程修了／同年同大学医学部薬理学教室助手／2005年同大学大学院医学系研究科病態薬理学講師／2012年同大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学講師, 現在に至る＜研究テーマと抱負＞血管平滑筋細胞の分化・脱分化に関与するエキソソームのオミックス解析＜趣味＞合気道, 古武道, 読書

河原田 律子 (Ritsuko KAWAHARADA)

＜略歴＞2002年女子栄養大学卒業／2004年同大学大学院修士課程修了／同年高崎健康福祉大学健康栄養学科助手／2009年群馬大学大学院医学系研究科修了／2010年高崎健康福祉大学健康栄養学科助教／2016年同大学健康栄養学科講師, 現在に至る＜研究テーマと抱負＞糖尿病母ラットの高血糖状態が仔へ与える影響について＜趣味＞料理

Copyright © 2017 公益社団法人日本農芸化学会
DOI: 10.1271/kagakutoseibutsu.55.319