

母獣の塩分摂取と仔獣の生活習慣病発症との関連

望月 和樹

山梨大学大学院総合研究部生命環境学域

概要 妊娠期は、血液量の増加や胎児への栄養供給のために母体では高血圧を呈しやすい。さらに、血流量増大に伴い血中タンパク質濃度が低下しやすく、タンパク質の摂取が不十分な時には浮腫が生じやすい。高血圧ならびに浮腫が併発すると脳の循環血流量の変化による血流自動調節能の障害や、浮腫による神経圧迫などにより痙攣や意識障害、視野障害などが誘導される。これらの妊娠高血圧症候群と呼ばれる症状は、母体の生命を脅かすだけでなく、胎児の子宮内発育遅延を引き起こす。それゆえ、妊娠期の高血圧予防は、非常に重要である。通常、高血圧の予防のためには、塩分摂取の抑制が行われる。しかしながら、この時期の塩分摂取の抑制は、循環血液量を低下させ、胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性がある。このように、妊娠期の母体の栄養環境が、児の生活習慣病の発症を促進する可能性が考えられている[DOHaD(発育期成人病起源)学説]。これまでに、全体的なエネルギー不足や、微量栄養成分であるビタミン(葉酸, ビタミン B12 など)・ミネラル(鉄など)の妊娠期の母体の摂取不足による児の生活習慣病の発症リスクについて、ヒトにおける観察研究および動物モデルにおけるメカニズムの検証が行われてきた。しかしながら、妊娠期の塩分の過剰摂取および摂取不足による出生児の代謝異常との関連に関しては、ヒト、動物ともにいまだ明らかとなっていない。

そこで本研究では、妊娠 1 日目の ICR マウスに、高塩分食(0.8%顕著な高血圧症を誘導しない濃度)、通常塩分食(0.26%)、低塩分食(0.1%)を妊娠 17 日まで投与し、その後は、通常食を与え仔獣を離乳まで母獣と共に飼育した。24 日齢に母親から離乳させ、高脂肪・高シヨ糖食である Western 食を投与し 72 日齢まで飼育した。22 日齢(雄, 雌), 72 日齢(雄)の仔マウスを体重測定後、断頭により屠殺し、採血をおこない血清を得るとともに肝臓と腸間膜脂肪を採取した。72 日齢では、副睾丸脂肪も採取した。

その結果、母獣の高塩分食摂取は、成獣期の出生した仔獣において、体重や、血中インスリン濃度と腸間膜脂肪重量の低下が観察された。その一方で腸間膜脂肪組織の糖・脂質代謝関連遺伝子の発現は対照食群と差異はなかった。また、高塩分食を摂取した母獣から生まれた仔獣の肝臓の重量は、離乳期以降急激に増大したため、肝臓における代謝が攪乱されている可能性が考えられた。母獣の低塩分食摂取は、仔獣の離乳期では発育低下の要因となり、成獣期ではインスリンの分泌値は低値を示したが、摂食量と腸間膜脂肪重量の回復が観察された。さらに、母獣の高塩分食摂取は、成獣期の仔獣において腸間膜脂肪組織の脂肪合成やインスリン感受性遺伝子の発現が増大し、肥満のリスクが増大しているものと考えられた。

以上の結果より、母獣の高塩分食および低塩分食の摂取はともに、仔獣において代謝異常を誘導することが明らかとなった。

1. 研究目的

近年、妊娠期の母体の栄養環境が、児の生活習慣病の発症を促進する可能性が考えられている[DOHaD(発育期成人病起源)学説]。この DOHaD 学説に対して、

様々なヒト疫学研究によるエビデンスが提示されている。例えば、Barker らは、1911 年から 1930 年に生まれた児 15,726 人を対象として調査を行い、出生体重が小さくなるとともに脳梗塞による死亡率が上昇することを示した¹⁾。さ

らに、1944-1945 年の第二次世界大戦中の冬のオランダで飢餓を経験した母親から生まれた子供において、飢餓時に生まれた対象者は、同じ母親から非飢餓時に生まれた対象者と比較して、肥満体質であるとともにインスリン分泌能が顕著に低かったことが報告された^[2]。また、中国では 1959-1961 年の飢餓時に胎児期を経験した児は、大人になってから統合失調症になる割合が高いことも報告された^[3]。これらのことから、胎生期低栄養環境が代謝性疾患や精神疾患などの生活習慣病の発症リスクを増大させる可能性があると考えられている。

現在の日本では、低出生体重児の割合は増加傾向にある。人口動態統計の結果では、1993 年に 6.8%だった低出生体重児の出生割合が 2004 年には 9.4%と増加している^[4]。低出生体重児の出生の背景要因として妊娠前や妊娠中の母親の体重の増加の抑制が関与している。妊娠前の体格が「低体重(やせ)」や「ふつう」であった女性で、妊娠中の体重増加量が 7 kg 未満の場合には低出生体重児を出産するリスクが有意に高いことが報告されている^[5]。今日の日本女性の 20 歳代及び 30 歳代の女性における体格区分の分布が近年大きく変化し、「低体重(やせ)」の者 (BMI<18.5)の割合が増加している^[6]。それゆえ、今後の日本において、代謝性疾患や精神疾患などの生活習慣病の罹患者が急増する可能性が危惧されている。

このように現代の日本において観察される妊娠期の痩せや栄養不足は、出生した児の生活習慣病の発症リスクを増大させると考えられる。一方で、妊娠期の肥満も出生した児の生活習慣病の発症リスクを増大させる可能性がある。具体的には妊娠期は、血液量の増加や胎児への栄養供給のために母体では通常より血圧が高く推移し、妊婦が肥満を呈するとさらに血圧が上昇し妊娠高血圧症候群を発症しやすくなる。さらに、タンパク質の摂取が不十分な時には血流量増大に伴う血中タンパク質濃度の低下によって浮腫が生じやすい。高血圧ならびに浮腫が併発すると脳の循環血流量の変化による血流自動調節能の障害や、浮腫による神経圧迫などにより子癇と呼ばれる痙攣や意識障害、視野障害などが誘導される。これらの症状は、母体の生命を脅かすだけでなく、胎盤機能を低下させ子宮内胎児発育遅延を引き起こす。子宮内発育遅延は、出生後の児の生活習慣病発症リスクを増大させる。通常、高血圧の予防のためには、過度な肥満の抑制と塩分

摂取の抑制が行われる。特に、日本人は、伝統的に塩分摂取が多い民族であり、塩分制限は、妊娠高血圧症候群の予防のために重要である。一方で、この時期の極端な塩分摂取の抑制は循環血液量を低下させ、胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、塩分の過剰摂取および摂取不足による出生児の代謝異常との関連に関しては、ヒト、動物ともにいまだ明らかとなっていない。

そこで本研究では、妊娠期のマウスに、高塩分食(0.8%、顕著な高血圧症を誘導しない濃度)、通常塩分食(0.26%)、低塩分食(0.1%)を投与し、出生後の仔獣の肥満や代謝との関連を調べることを目的とした。

2. 方法

動物:妊娠1日後の ICR マウス(8-10 週齢, 日本 SLC, 浜松, 日本) 12 匹を搬入後, 1 ケージにつき 1 匹で, AIN-93 基準食群, 高塩分食群, 低塩分食群 (Table 1) の 3 つに群分けをし, 飼料および水道水を自由摂取させ飼育をした。妊娠 17 日以降はすべての群で AIN-93G 食を自由摂取とした。出生後 4 日に仔獣は, 1 親 10 匹に揃え, 24 日齢まで母獣と飼育した。24 日齢以降は雌雄に分け, Western 食(高脂肪・高シヨ糖食) (Table 1) および水道水を自由摂取させ, 飼育した。期間中は, 室温 23°C, 湿度 50%, 12 時間明暗サイクル(明期 6-18 時, 暗期 18-6 時)を一定に保ち, 体重測定, 摂食量, 餌交換, ケージ交換を週に1度行った。22 日齢(雄, 雌), 72 日齢(雄)の仔マウスを体重測定後, 断頭により屠殺し, 採血をおこない血清を得るとともに肝臓と腸間膜脂肪を採取した。72 日齢では, 副睾丸脂肪も採取した。

腸間膜脂肪における総 RNA 抽出と mRNA 発現量の測定:採取した腸間膜脂肪の総 RNA 抽出はグアニジンチオシアネート法に従い抽出した。cDNA の合成は, 逆転写酵素 SuperScript III (Invitrogen, Waltham, MA) を用いて行った。合成された cDNA を用い, Light Cycler System (Roche Diagnostics, Basal, Switzerland) によって PCR 反応を行った。定量的リアルタイム PCR 後, 付属のソフトウェアを使用し, 各サンプルの対数的に上昇する cycle 数を算出した。算出したそれぞれの値は, n サイクルの反応で 2n 倍とする Delta 法を用い, 各遺伝子の発現量を換算した。また, 目的 mRNA 発現量を補正するため, 内部標準遺伝子として TATA box binding protein (*Tbp*) を定量リアルタイム PCR

Table 1 Consumption of diets

(%)	AIN-93G	HS	LS	Western diet	
	Control (salt 0.26%)	High salt (salt 0.8%)	Low salt (salt 0.1%)	F2WTD	
Corn starch	39.7	39.7	39.7	Sucrose	34.0
Milk casein	20.0	20.0	20.0	Milk fat	20.0
α -Corn starch	13.2	13.2	13.2	Casein	19.82
caster sugar	10.0	10.0	10.0	Maltodextrin	9.98
Soybean oil	7.0	7.0	7.0	Cellulose	5
Cellulose	5.00	4.50	5.16	α -Corn starch	4.9958
AIN93G-mineral mix	3.24	3.24	3.24	AIN93G-mineral mix	3.5
NaCl	0.26	0.80	0.10	AIN93-vitamin mix	1
AIN93-vitamin mix	1	1	1	Soybean oil	1
L-cystine	0.30	0.30	0.30	L-cystine	0.3
Choline Bitartrate	0.25	0.25	0.25	Choline Bitartrate	0.25
TBHQ	0.0014	0.0014	0.0014	cholesterol	0.15
Total (%)	100	100	100		100.0

Abbreviations:TBHQ, tertiary butylhydroquinone

法にて同様に解析し、目的とする遺伝子の mRNA 発現量と対応する内部標準遺伝子の発現量値の比を計算し、発現量の相対値を求めた。

統計解析: 実験データは平均値 \pm 標準誤差 (SEM) で表した。Student-*t*-test を行い、 $P < 0.05$ の場合を統計学的に有意な差と判断した。

3. 結果

3. 1 塩分比の異なる食餌の摂取による仔獣の基本パラメーターの変化

対照食 (AIN93G 食, 0.26% NaCl) あるいは塩分比の異なる食餌 (0.8% NaCl, 0.1% NaCl) を妊娠 1 日目から出生直前まで摂取させ、それ以降は母獣には AIN-93G 食を摂取させた。離乳後 24 日目からは、仔獣には高脂肪・高シヨ糖食 (Western 食) を与えた。低塩分食の母獣 1 匹で、仔獣の食殺が起きたため 22 日齢の解剖は行わず、解析から除外した。妊娠期の母獣の体重に関しては、それぞれの塩分濃度の異なる食餌を摂取した群において有意な差は見られなかった。

対照食あるいは塩分比の異なる食餌を摂取した母獣から生まれた仔獣を、22 日齢 (雌・雄)、72 日齢 (雄) に解剖し、各群のマウスの体重、1 匹あたりの 1 日の摂食量、組織重量、血糖値、血清インスリン濃度の解析を行った。

22 日齢の雄の仔獣において、高塩分食群における体

重、肝臓重量、腸間膜脂肪重量、血清インスリン濃度は、対照食群と比較して有意に低かった。雌の仔獣においては、高塩分食群における体重、肝臓重量、腸間膜脂肪重量が対照食群と比較して有意に低かった。72 日齢の雄の仔獣において、高塩分食群における体重、腸間膜脂肪重量が対照食群と比較して有意に低かった。低塩分食群における体重、肝臓重量、血清インスリン濃度が対照食群と比較して有意に低かった (Table 2)。離乳後の食餌摂取量は、高塩分食群 (4.57 \pm 0.13g/日)、低塩分食群 (4.34 \pm 0.10 g/日) において、対照食群 (4.76 \pm 0.16 g/日) と比較して低下傾向はあったが有意な低下ではなかった。

3. 2 妊娠期における異なる塩分摂取が仔獣の腸間膜脂肪における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現に及ぼす影響

塩分比の異なる食餌摂取をした母獣から生まれた仔獣の腸間膜脂肪における以下の糖・脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現量に及ぼす影響を real time RT-PCR 法を用いて検討した。

Adipoq: Adiponectin, C1Q and collagen domain containing
インスリン感受性ホルモン

Glut4: *Slc2a4*, Solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4
インスリン依存的グルコース輸送体

Fasn: Fatty acid synthase 脂肪酸合成酵素

Lipe: Lipase, hormone sensitive ホルモン感受性リパーゼ
Acaca: Acetyl-Coenzyme A carboxylase alpha アセチル
 CoA カルボキシラーゼ(脂肪酸合成の初発酵素)
Acacb: Acetyl-Coenzyme A carboxylase beta アセチル
 CoA カルボキシラーゼ(脂肪酸合成の初発酵素)
Dgat1: Diacylglycerol O-acyltransferase 1 ジアシルグリセ
 ローラアセチル基転移酵素(中性脂肪合成の律
 速酵素)
Dgat2: Diacylglycerol O-acyltransferase 2 ジアシルグリセ
 ローラアセチル基転移酵素(中性脂肪合成の律
 速酵素)
Pparg1: Peroxisome proliferator activated receptor gamma 1
 ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 脂肪
 細胞の分化やインスリン感受性遺伝子の発現に関
 与する転写因子
Pparg2: Peroxisome proliferator activated receptor gamma 2
 ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 脂肪
 細胞の分化やインスリン感受性遺伝子の発現に関
 与する転写因子
Fabp4: Fatty acid binding protein 4, adipocyte 脂肪細胞
 特異的脂肪酸結合タンパク質

Lpl: Lipoprotein lipase リポタンパク質リパーゼ
Gpd1: Glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 (soluble) グ
 リセロール 3 リン酸脱水素酵素 中性脂肪合成の
 律速酵素
Cidec: Cell death-inducing DFFA-like effector c 脂肪滴形
 成タンパク質
Cpt1b: Carnitine palmitoyltransferase 1b (muscle) カルニ
 チンパルミトイルトランスフェラーゼ ミトコンドリアの
 β 酸化律速酵素
Acox1: Acyl-Coenzyme A oxidase 1, palmitoyl アシル
 CoA オキシダーゼ ペルオキシソームの β 酸化律
 速酵素

22 日齢の仔獣においては、高塩分食群の脂肪合成関
 連遺伝子の発現は、対照食群と比較して mRNA 発現量
 に有意な差はなかった。

72 日齢の雄の仔獣において、低塩分食群における
Adipoq, *Fasn*, *Lipe*, *Dgat1*, *Dgat2*, *Gpd1*, *Cidec* の
 mRNA 発現量が対照食群と比較して有意に高かった。一
 方、高塩分食群において有意差はみられなかった
 (Fig.1)。

Table 2 Basic characteristics of mice at 22 and 72 days after birth

Male mice at 22 days	Control	High salt	Low salt
Number	7	4	
Body weight(g)	19.9 ± 0.34	12.9 ± 0.16 **	
Liver weight(g)	1.12 ± 0.04	0.79 ± 0.01 **	-
Mesenteric fat weight(mg)/body weight(%)	4.15 ± 0.30	3.70 ± 0.40	
Insulin(μ U/mL)	2.91 ± 0.46	1.12 ± 0.28 *	
Female mice at 22 days	Control	High salt	Low salt
Number	3	6	
Body weight(g)	19.6 ± 0.92	12.3 ± 0.41 **	
Liver weight(g)	1.03 ± 0.07	0.78 ± 0.02 **	-
Mesenteric fat weight(g)	0.09 ± 0.00	0.05 ± 0.00 **	
Insulin(μ U/mL)	2.62 ± 0.46	1.21 ± 0.46	
Male mice at 72 days	Control	High salt	Low salt
Number	18	15	18
Body weight(g)	61.9 ± 1.29	54.5 ± 1.53 **	54.6 ± 2.23 **
Food intake(g/day)	4.76 ± 0.16	4.57 ± 0.13	4.34 ± 0.10
Liver weight(g)	3.59 ± 0.19	3.10 ± 0.19	2.78 ± 0.13 **
Mesenteric fat weight(g)	1.43 ± 0.08	0.98 ± 0.08 **	1.21 ± 0.12
Epididymal fat weight(g)	3.29 ± 0.15	3.03 ± 0.15	3.02 ± 0.25
Insulin(μ U/mL)	20.3 ± 4.64	8.11 ± 4.20	7.65 ± 3.88 *

Values are expressed as means \pm SEM

Statistical analysis were performed by student's *t*-test (vsControl **P*<0.05, ***P*<0.01).

Abbreviations: Control, group fed the AIN-93G diet (salt 0.26%); High salt, group fed a higher salt diet (salt 0.8%) compared to Control.

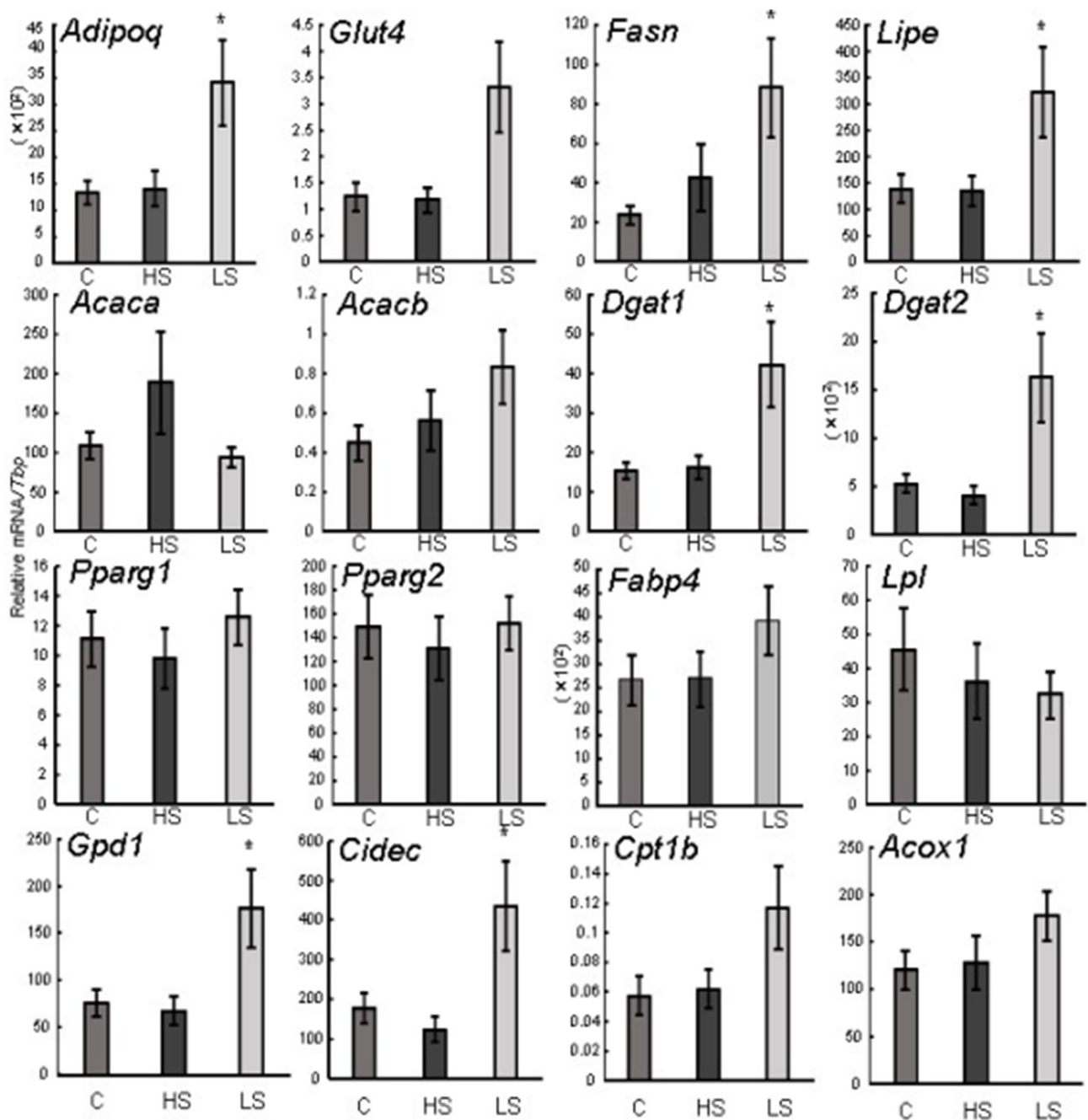


Fig.1. Effects of feeding mother mice fed a higher salt diet or lower salt diet on mRNA expression levels of genes related to glucose and lipid metabolism in the mesenteric adipose tissues of newborn male mice

Pregnant ICR mice received a control diet (AIN-93G), higher salt (HS) diet or lower salt (LS) diet from 1 post-coitus days (pdc) to just after birth of their offspring. Male offspring were removed from the mothers at 24 days after birth, and subsequently received free access to the Western diets and water. Offspring were dissected at 72 days after birth. The mRNA levels quantified by qRT-PCR were normalized to TATA box binding protein (*Tbp*) mRNA abundance. Data are expressed as means \pm SEM for 15-18 mice. Statistical analysis were performed by student's *t*-test (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

4. 考 察

本研究では、異なる塩分比の食餌(低塩分食, 対照食(通常塩分食), 高塩分食)を摂取した母獣から生まれた仔獣に代謝の変化があるかどうか検証した。

高塩分食群では、22 日齢の雄においては、体重や肝臓重量の低下、22 日齢の雌においては体重や肝臓重量、腸間膜脂肪重量の低下が観察された。72 日齢の雄において体重や腸間膜脂肪重量の低下が観察された。また、血中インスリン濃度が、22 日齢の雄で有意な低下、22 日齢の雌、72 日齢の雄では低下傾向であることが明らかとなった。これらの結果から、母獣の高塩分食摂取による仔獣の体重や腸間膜重量の低下の一因には、インスリン分泌の低下がある可能性が考えられた。そこで、72 日齢雄マウスにおける腸間膜脂肪における糖・脂質代謝に関連する遺伝子の発現を調べた。その結果、高塩分食群においては、腸間膜脂肪組織において脂肪合成や β 酸化に関与する遺伝子の顕著な変化は見られなかった。通常は、インスリンの分泌量が少ない時には、脂肪組織における脂肪合成遺伝子などのインスリン感受性遺伝子の発現は低下する。しかしながら高脂肪食の摂取などによって過剰な脂肪が蓄積した場合には、インスリン感受性遺伝子の発現は、インスリン抵抗性増大によってかえって低下する。本研究では離乳直後から高脂肪・高ショ糖食を摂取させているため、対照食群で過剰な脂肪の蓄積が観察され、脂肪の蓄積に関与する遺伝子の発現が低下し、一方で、高塩分摂取群では、発達期より脂肪の蓄積が少なかったことからインスリン抵抗性の進行が遅れ、その結果として対照食群と高塩分食群の間に遺伝子発現に差が見られなかったと想定された。一方で、高塩分食を摂取した 72 日齢雄マウスでは、対照食群と比較して、体重や腸間膜脂肪重量が低下したにもかかわらず、肝臓重量の低下は観察されなかった。通常脂肪組織や骨格筋などのインスリン依存的にグルコースや中性脂肪を取り込む臓器の機能が低下した時には、血液中のグルコースや中性脂肪が肝臓に流入し、中性脂肪やコレステロールとして肝臓に蓄積される。それゆえ、高塩分食群では、肝臓において脂肪が蓄積することによって急激な肝臓重量の増大がもたらされた可能性がある。さらに、高塩分食群では、離乳期までは顕著な発育低下が観察されていたが、それ以降急激に摂食量が増大し、体重増加も増加するキャッチアップグロ

ースが観察された。インスリン分泌能力が低いうえに、このような急激な体重増加は、脂肪組織や骨格筋に取り込まれなかったグルコースや中性脂肪が肝臓に流入するために脂肪肝を誘導する可能性がある。しかしながら本研究では、肝臓における脂肪の蓄積や脂肪蓄積関連遺伝子の発現量は調べていない。それゆえ、今後肝臓における中性脂肪量や、脂肪蓄積関連遺伝子発現を調べる必要がある。さらに長期間飼育し病態や代謝の変化を観察する必要がある。

低塩分食群では、72 日齢雄マウスの体重、肝臓重量は対照食群と比較して、有意に低い結果となった。また、血液中インスリン濃度が、対照食群と比較して顕著に低かった。これは、妊娠期の母獣の塩分制限が出生した仔獣の臓器の成熟不良をもたらしたと考えられる。臓器の成熟不全の一因には、インスリンの分泌低下が考えられた。摂餌量に関しては、低塩分食群では対照食群と比較して総摂餌量は低い、1日あたりの摂食量は成長するにつれて増加していた。そのため、成長に従って、過食傾向があることが明らかとなった。さらに、72 日齢雄マウスにおいて、腸間膜脂肪重量は、対照食と比較して有意な低下は観察されなかったことから、インスリン分泌低下に関わらず腸間膜脂肪における脂肪蓄積能は維持されていると考えられた。これらの臓器重量の変化と腸間膜脂肪の代謝の変化が関連するかを調べるために、腸間膜脂肪における糖・脂質代謝関連遺伝子の発現を 72 日齢の雄の仔獣で解析を行った。その結果、低塩分食群において腸間膜脂肪組織において脂肪酸合成に関与する遺伝子 *Fasn* の発現が有意に増大し、中性脂肪合成に関与する遺伝子 *Dgat1* や、*Dgat2* の発現も増大した。脂肪滴の形成に関与する遺伝子 *Cidec* の発現も増大した。これらの結果から、母獣の低塩分食摂取は、仔獣において離乳期から成長期に移行する過程で急激な内臓脂肪の蓄積を誘導し、成人期における肥満のリスクを高める可能性が示唆された。またインスリン感受性の指標となる遺伝子 *Adipoq* の発現も対照食群と比較して有意に増大していた。一方、血中インスリン濃度は対照食群と比較して低下していたことから、インスリン分泌低下の上に、過食による脂肪合成が進み、肥満やその後の耐糖能異常のリスクが高まると考えられた。今後さらに長期間飼育することで、腸間膜脂肪における脂肪蓄積関連遺伝子の発現増大が、代謝性疾患の発症

を促進するかを調べる必要があると考えられる。

これらの異なる塩分比の食餌を摂取した母獣から生まれた仔獣に関する動物実験を総合すると、母獣の高塩分食摂取は、成獣期の出生した仔獣において、体重や、血中インスリン濃度と腸間膜脂肪重量の低下が観察された。その一方で腸間膜脂肪組織の糖・脂質代謝関連遺伝子の発現は対照食群と差異はなく、また高塩分食群の肝臓の重量は、離乳期以降急激に増大したため、肝臓における糖・脂質代謝が攪乱されている可能性が考えられた。母獣の低塩分食摂取は、仔獣の離乳期では発育低下の要因となり、成獣ではインスリンの分泌値は少ないが、摂食量と腸間膜脂肪重量が回復していることが観察された。さらに、腸間膜脂肪組織の脂肪合成やインスリン感受性遺伝子の発現が増大し肥満のリスクが増大しているものと考えられた。今後、母獣の塩分比の異なる食餌の摂取が、仔獣の生活習慣病のリスクを増大させていくかを長期間飼育することで検討する必要がある。

5. 謝 辞

本研究に対して援助をしていただいた公益財団法人ソルト・サイエンス研究財団に深く感謝いたします。本研究

は、山梨大学生命環境学部地域食物科学科食品栄養学部門の研究室の所属学生の協力のもとに行われたものです。ここに感謝いたします。

6. 文 献

- [1] D.J. Barker, C. Osmond, Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales, *Lancet* 1 (1986) 1077-1081.
- [2] AASJ, 飢餓とエピジェネティクス(11月4日号アメリカアカデミー紀要), <http://aasj.jp/news/watch/842> (2013).
- [3] D. St Clair, M. Xu, P. Wang, Y. Yu, Y. Fang, F. Zhang, X. Zheng, N. Gu, G. Feng, P. Sham, L. He, Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961, *JAMA* 294 (2005) 557-562.
- [4] 厚生労働省, 妊産婦や生まれてくる子どもの健康と食をめぐる現状, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a2-04.pdf> (2006).
- [5] 厚生労働省, 妊産婦のための食生活指針, <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/dl/h0201-3a3-02a.pdf> (2006).

Relations between Salt Intake in Mother Mice and Development of Life-Style Related Diseases

Kazuki Mochizuki

University of Yamanashi

Summary

Blood pressure increases in women during pregnancy because the expectant mother provides nutrients and oxygen to the fetus. Additionally, blood protein concentrations tend to be reduced in expectant mothers with high blood pressure, mothers sometimes show edema with a low protein intake. Supervention of hypertension with edema induces disorders of blood flow control in the brain by changing the circulating blood volume, and induces spasms, disturbance of consciousness, and vision disturbance by compression of the nerve caused by edema. The symptom of hypertension in pregnancy not only threatens the life of the expectant mother, but also induces intrauterine growth retardation of the fetus. Preventing hypertension is important for the expectant mother. Generally, one of the nutritional treatments for preventing hypertension is a reduction in salt intake. However, reduction in salt intake during pregnancy could have adverse developmental effects in the fetus by reducing the circulating blood volume. A recent study suggested that the environment, including nutrients during pregnancy of the mother, induces development of life style-related diseases in the offspring. This hypothesis is known as the theory of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). However, no studies in humans and animals have examined whether excessive or deficient salt intake during pregnancy induces metabolic abnormalities in the offspring. In this study, pregnant ICR mice were fed a high-salt diet (0.8%), regular diet (0.26%), or low-salt diet until 17 days post-coitus. Subsequently, pups with the mother were fed a regular diet. Pups at 24 days after birth were weaned from the mother and fed a high-fat/high-sucrose diet until 72 days after birth.