

哺乳類の胚操作と畜産への応用と将来(104)

誌名	畜産の研究 = Animal-husbandry
ISSN	00093874
著者	菅原, 七郎
巻/号	64巻6号
掲載ページ	p. 667-674
発行年月	2010年6月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



哺乳類の胚操作と畜産への応用と将来 (104)

XXXIII 発生時の栄養素と遺伝子発現の関係

菅原七郎*

D. 発生における栄養と遺伝子の相互関係

これまで述べてきた如く、細胞、組織、器官はバランスのとれた栄養水準の供給によって、それらの本来の生理機能が継続されているが栄養環境の変化に対応して遺伝子を発現させ代謝活性を調節して恒常性を保つ仕組みがある。

発生現象においては卵子形成に始まる全発生過程は卵子形成や発生の場（卵胞、卵管、子宮）での栄養供給状況に依存して進行している²⁶⁾。

a) *In vivo* での卵子の発育と成熟

二次卵胞後期位より卵胞は基礎レベルのGTHに反応して発育すると同時に卵子の発育をも同時進行させる。すなわち、卵胞細胞（顆粒膜細胞と卵丘細胞）はGTH主にFSH作用で分裂増殖する過程でアロマターゼ活性を高めてエストロジェンと卵胞液の分泌能を増大させ卵子の完成に必要な分子類を卵丘細胞の細胞質突起と卵細胞膜とのギャップジャンクションを介して供給して卵母細胞内での特異物質の合成と蓄積をさせる。

卵子の成熟分裂を再開させるまでは卵子の発育成長は卵胞細胞を介した栄養供給と卵母細胞独自の遺伝子発現と卵丘細胞へのシグナル伝達による相互関係の下で進行している。

卵丘細胞と卵母細胞間に働くパラクライン、オートクラインの詳細な分子やその機構はこれからの課題であるが、卵母細胞は卵巣の細胞組織とは異なる特異的な遺伝子群が発現しており、独自の合成と代謝能を持ちながら周囲の細胞、組織との相互関係を保っていることは疑いない。

この両者の関係を維持する栄養供給は血流によって行なわれており、卵母細胞の発育、成熟に必要な物質（栄養）の供給は卵丘細胞から直接的に、間接的には卵胞液を介して営まれている。

FSH刺激による卵胞細胞の増殖はmTOR発現による磷酸化イノシトール-3-キナーゼ（PI3K）と

cKIT受容体の反応に依存するp70S6キナーゼの活性化によって起こり、卵胞の発育と分化はmTORとC/EBP転写因子の発現と活性化によって誘導されて、やがて成熟（減数分裂の再開と排卵）へと向かう^{27,28)}。

卵胞と卵母細胞の成長が最大に達すると卵胞細胞で合成されたエストロジェンの正のフィードバック機構でLHサージが起こり排卵を誘導する。

LHサージに対しLHレセプターをもつ卵胞細胞（顆粒膜と卵丘細胞）が反応して、EGF様因子を放出させるC-末端にシグナル配列をもつアンフィリグリン、βセルリン、エピリグリンなどと特異的プロテアーゼとの作用で卵丘細胞と卵細胞膜とのギャップジャンクションを解離して、減数分裂を再開させて、排卵に至らせる²⁹⁾。

b) *In vitro* で卵母細胞の発育と成熟

現在の体外培養法（IVM）により発育、成熟を完了できる卵母細胞は一般的に三次（胞状）卵胞以上のものだけである。

IVMでは卵母細胞（卵母細胞と卵胞細胞の複合体：COC）の栄養環境は培養液の栄養組成そのものであり、*In vivo*のそれとは全く異なり、直接その影響下にさらされ発育、成熟することになる。

それ故、IVM系下でのmTORやC/EBP因子の発現様式や活性化および他転写因子間の相互関係は*In vivo*のそれらと比べほぼ同じなのか、または異なるのかについて今のところ明らかではない。

三次卵胞以上の卵胞内卵母細胞は排卵時の大きさ（直径）にほぼ達しており、卵胞外に取り出された時点から成熟分裂を再開し始めることがIVMに要した時間帯によって明らかである。

このことは*In vivo*ではLHサージによって成熟分裂の再開の引き金が引かれるのに対して*In vitro*では物理的刺激がその引き金になっている。

また、成熟分裂が完了（M-II期）するまでの所要時間も*In vivo*のそれと比べ多くの家畜（ブタ

*Ecos研究所（Shichiro Sugawara）

以外)では短い時間であることも *In vitro* の大きな特性である。

In vivo と *In vitro* で生産された第二卵母細胞はその品質、発生能において *In vitro* 卵子が劣ることが一般的であり、上記の *In vivo* と *In vitro* の差異が大きな要因であることは間違いないと考えられるが詳細で明確な因果関係は明らかではない。

c) 卵子の成熟, 受精時の卵胞細胞の役割

In vivo と *In vitro* での卵母細胞の成熟完了には卵胞細胞(卵丘細胞)の分裂増殖を伴うことが必須条件である。

卵胞細胞の分裂増殖と卵胞機能は卵母細胞のパラクライン分泌によるシグナル伝達によって行なわれていると考えられている³⁰⁾。

現在卵母細胞は成長分化因子-9(GDF-9)とGDF9B(骨形成因子:BMP-9 bone morphogenic factor)を分泌して卵胞細胞の分裂増殖とそれらの分化を促し、細胞の合成分泌の活性化に関与している³¹⁾。

一方、卵胞細胞側からグルコース、アミノ酸、cAMP、プリンなどのエネルギー代謝や合成のための前駆体が卵母細胞へ送られて卵子独自の代謝活性を促している。

卵胞細胞と卵母細胞間の関係はCOCs(卵丘細胞-卵子複合体)と裸化卵母細胞(卵胞細胞除去卵子DOs)について解析されている。両者の代謝パターンや活性は著しく異なることが報告されており両者間に符合するものは明らかではない^{33,34)}。

卵丘細胞は体外成熟培養での卵子の成熟分裂過程、受精時に以下の役割を果たしている。

成熟分裂再開時頃になると卵細胞膜に間隙間結合(ギャップジャンクション)していた卵丘細胞の細胞質突起が解離し始めてM I期(第一成熟分裂中期)に達すると完全に消失してしまう。そして、卵丘細胞で合成分泌されたヒアルロン酸によって多くの卵丘細胞は分散してしまう。

しかし、残った卵丘細胞をIVF前に除去して媒精すると受精率は低くなり、初期発生能も阻害される³⁵⁾。裸化後、卵丘細胞と共培養しながらIVFしても受精率、発生能が改善されない。受精時の卵丘細胞の役割として数層以上の割合で透明帯に付着していなければ、その機能を発揮できないことを示すものであり、極めて重要な命題であり今後の解析が待たれる。

現在、受精時に卵丘細胞はTLR系(TLR-2, -4)の発現を介してCCL-5を発現させて精子の受精能を獲得させると考えられている³⁶⁾が透明帯との関係については明らかでない。

多くの動物種でのIVMFC研究^{37~44)}から採卵時の卵丘細胞の卵子への付着結合状態や細胞数などがIVM後の成熟率、IVF後の受精率そして初期発生能(胚盤胞形成率)に密接に関係していることは周知の通りであるが、卵子と形態学的構成関係と遺伝子や分子レベルとの関連はほとんど明らかではない。

卵丘細胞は β -C/EBP遺伝子が欠除するとLHに対して反応せず卵胞の発育をさせない⁴⁵⁾。

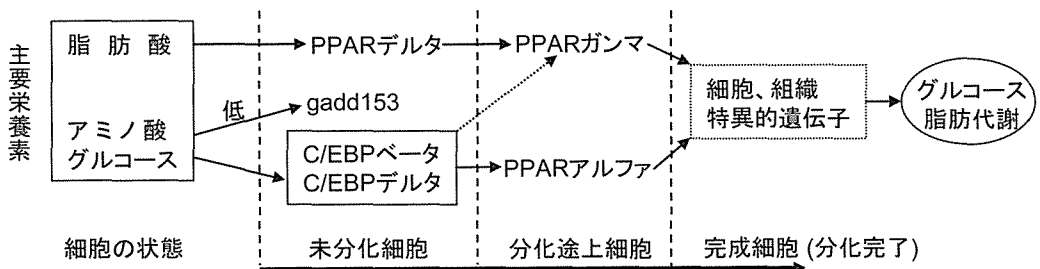


図 32-2 細胞、組織形成における各細胞期での栄養素と遺伝子発現の関係

分化を開始した細胞ではC/EBPとPPARは細胞の分化過程を抑制する遺伝子発現機構を形成する。長鎖脂肪酸の多い脂肪は脂肪合成を促進させるための δ -PPARと γ -PPARの発現を促す。アミノ酸とグルコースは δ -PPARと β -PPARの発現を促進する。一方、グルコース濃度が低いとgadd153を発現させて、 β C/EBPとの不活化2量体を作り、脂肪組織形成を阻止する。

また、PPARとC/EBPの転写活性化因子の相互作用(点線)により、細胞組織に特異な遺伝子の発現を誘導して分化した細胞での安定した遺伝子発現を維持させる。分化の完了した細胞組織での代謝活性は胎児全体でのグルコース、アミノ酸、と脂肪代謝に影響して上記フィードバック機構を働かせ、以降の細胞分裂や分化を継続させている。

C/EBP の α と β は卵胞細胞から黄体への移行期に重要な役割をしている⁴⁶⁾。上記 α , β , γ C/EBP の mRNA は卵巣内で発現しており、卵胞の発育、卵子成熟に関与していることは疑いないが、母体の栄養状態に対応した遺伝子発現との関係で作用しているかは明確ではない。

d) 初期発生時の栄養環境と転写因子

初期発生時の卵子への栄養感作と遺伝子発現の関係についてはIVMF 卵子のIVCでの解析が極めて有効である。

受精卵子が卵割を開始して桑実胚以降での盛んな細胞の分裂増殖期、とくに胚盤胞形成後の着床開始時からの蛋白質合成は著しく活性化される。

この時期ではアミノ酸信号を介しての mTOR 経路の活性化が必須である。これは *In vitro* での胚盤胞の成長 (アウトグロース) 実験から明らかにされた。すなわち、培養液中のアミノ酸とくにロイシンの存在で mTOR の発現が活性化されて胚盤胞の成長が促進される。さらにアミノ酸の供給に呼応して栄養膜細胞の増殖と着床への分化が誘導される⁴⁷⁾。

なお、遺伝子相同組換えによって mTOR のキナーゼ領域を阻害すると、相同組換えされた胚は子宮上皮に接着して真の着床をする時期で、細胞分裂と分化が欠除してしまい胚は死滅してしまう^{48,49)}。

アミノ酸などの可不足は遺伝子の正常発現を阻害することから栄養の遺伝子毒ともいわれるがこの毒系ストレスに長期間胚盤胞をさらすと CHOP-10 153mRNA の発現を強めアポトーシスを起こさせる⁵⁰⁾。

栄養・環境ストレスに対するアポトーシス反応は損傷細胞を取除いて胚発生を進行させる分裂増殖細胞系列を保護する適応反応の一つと考えられる。

着床開始時から C/EBP は胎盤形成と共に CHOP-10/gadd153mRNA と同時に発現しており、着床と胎盤形成に重要である。

マウスで α と β C/EBP が欠損した胚は妊娠 10~11 日目で死滅する。この原因は胎盤の迷路層での障害によるものであることが知られている⁵¹⁾。

しかし、 α または β -C/EBP のどちらか一方が十分に発現していれば発生は維持継続する。

胎盤の迷路層の形成と発達には PPAR- γ の発現も必要であり、C/EBP 蛋白質との協調作用が不可欠と

されている⁵²⁾。

しかし、栄養感作に感受性の高い上記各転写因子群の胎子形成や個体発生のための至適な栄養供給における生理学的調節機能を働かせるために必要な発現量についてはほとんど判っていない。

e) 着床後の発生、器官形成と転写因子

着床後では各胚葉から個体形成に伴う各組織、器官が形成されて、それぞれに特異的な固有の代謝系が営まれるようになってくると物質代謝は多岐にわたってくる。すなわち、各組織、器官では個体発生のプログラムに従って成体でみられる機能と代謝経路のフィードバック機構が確立されてくる。

栄養感作に反応する mTOR, C/EBP, PPARs の転写因子は発生分化組織での代謝活性の恒常性維持や成体の肥満栄養時で不可欠作用因子として働いているが胎子形成時での栄養との相互関係については良く判っていない。

イ) 肝細胞、膵細胞の栄養と遺伝子の関係

肝臓と膵臓の細胞は腹側の前腸内胚葉に由来する原細胞から分化形成される。

両臓器は成体の生理機能を維持継続させるため摂取食物 (餌) から各体組織に不可欠なグルコース、脂質などを供給調節する役割を担っており全く同じ基幹細胞から分化形成されていることから、両者の関係はとくに不思議ではない。

In vitro 培養系での膵臓の β 細胞の分裂増殖にはとくに、ロイシン (Leu) とグルコース (G) 濃度が決め手になっている。

したがって、上記両基質 (Leu, G) 濃度は mTOR 活性を高め、p70S6 キナーゼの磷酸化⁵³⁾と DNA 合成⁵⁴⁾を促進して細胞の分裂増殖を高める。

また、肝細胞の培養系でも mTOR の発現と関連の作用経路は培養細胞の分裂増殖を高める働きをしている³⁵⁾。

しかし、妊娠後期胎子の肝細胞は mTOR やインシュリンに感受性がないとの報告もあり、現在、膵臓と肝臓との明確な関係については判っていない。

ロ) 筋細胞形成と遺伝子

胎子の筋肉組織の形成と発達は mTOR の発現とその系統経路を介して起こる。成体でも筋肉組織は主要組織の一つであってグルコースとアミノ酸の血中濃度変化に直接反応して筋肉量の増減やイン

シュリンへの感受性を変えるため体全体のグルコース代謝にも影響する。

このことは制限給餌した妊娠ヒツジの研究成果から明らかである。すなわち、制限給餌ヒツジ胎子の筋肉と骨格の発達は標準飼養のそれらと比較して著しく遅れる。その際 mTOR とリボゾーム蛋白質 S6 のレベルは変わらないが両蛋白質の磷酸化は制限給餌胎子筋肉で著しく減少している。

mTOR 信号が減少すると筋原細胞の分裂増殖を低下させて、二次筋原細胞の数も減り筋組織の発達を阻害する⁵⁷⁾。

CHOP-10/gadd153 遺伝子は妊娠時に制限給餌などの栄養ストレスを与えると異常胎子の発生を起こさせるが器官形成には必須要因として作用していない。

一方、成体ではこの遺伝子は蛋白質の折りたたみ反応 (UPR: unfolded protein response: 成熟反応) を制御しており、膵臓の β 細胞の合成機能に不可欠である。

β -細胞での UPR をミスした時には異常分子のインシュリンが合成されて、それ自体が β -細胞のアポトーシスを誘起することが知られている⁵⁸⁾。

肝細胞、脂肪細胞、 β 細胞などの体外培養系では CHOP-10/gadd153 と C/EBP 遺伝子はそれら細胞の増殖分化と成熟に不可欠な役割を果たしている。

しかし、*In vivo* では肝臓の形態的発達に関しては α -C/EBP は必須なものではないが肝臓の代謝機能を正常に作動させるために必要である。

α -C/EBP 遺伝子が欠除するとグリコーゲン合成が起こらず、低血糖のために幼子期に死に至る⁹⁾。

また、 β -C/EBP 遺伝子は胎盤形成と発達に関与しており、この遺伝子が欠除すると受精卵の発生は初期胚まででそれ以降発生を中止する。

また、 β -C/EBP はランゲルハンス島の形成にも必要とされている⁵⁹⁾。

なお、妊娠期間中、低蛋白質給与した場合胎子肝臓での C/EBP と CHOP-10/gadd153 の発現を解析した結果、両遺伝子の発現量は正常飼養区の胎子肝の発現と全く有意差がなかった⁶⁰⁾。

しかし、他の栄養素などのバランスが良くないと CHOP-10/gadd153 と C/EBP の発現量が変化して、代謝障害を誘起することが知られている。

インシュリンを軸とした代謝制御の回路での

PPARs は組織での脂質代謝系を変える重要な働きをしている。

ハ) 脂肪細胞と遺伝子

γ -PPARs の作用物質を投与すると成体ではインシュリン感受性は脂肪組織以外の細胞より、脂質細胞で高まり、脂質代謝を活性化する。

このことは aP2 脂肪酸の結合蛋白質である CD36 リポプロテインレセプター、リポプロテインリパーゼや脂肪組織信号分子であるレプチンやレジスチンなどの代謝に関与する遺伝子の発現をも変化させ代謝異常の要因になりかねない。

高脂質を給与された成体では α -PPAR はインシュリン分泌を制御して全組織器官で脂質代謝のセンサーとして働いていると考えられる⁶¹⁾。

また、 α -PPAR は受胎、妊娠には直接関与してではなく α -PPAR が欠損しても受胎するが妊娠後の胎子発育に関与しており重要である。

一方、 γ -PPAR は胎盤形成と発育に必要であり、この遺伝子の発現が欠除すると胚、胎子はやがて死滅してしまう。

しかし、 γ -PPAR の欠損した胚はキメラ胎子になることがあり、器官形成には必須因子ではないが重要な役割をもっている。

また、産子までに至ったとしても脂肪組織がほとんど形成されていなく出生後、間もなく死に至る。

マウスで β -細胞での γ -PPAR を標的欠損させるとランゲルハンス島細胞を肥厚させるが高脂質状態に対する対応反応としてのランゲルハンス島の肥大までは起こさせない⁶²⁾。

胎子肝臓での PPAR 発現の解析から胎子形成期での PPAR の mRNA の発現は低レベルで経過しているとされている⁶³⁾。

妊娠期での高脂質給餌による栄養バランスが偏った時に PPAR の発現がどう変化し、胎子形成に影響を与えるかについては具体的に解析されていないので今後の課題である。

これまでの PPAR 遺伝子の発現を阻害した実験結果から γ -PPAR 遺伝子は脂肪組織形成に必須なものであることが指摘されている⁶⁴⁾。

その仕組は胎子形成期中では Wnt 信号を介して C/EBP と PPAR 遺伝子の発現が阻止されているために原脂肪細胞は未成熟で未分化の状態に止まっている。やがて、原脂肪細胞への脂肪組織形成刺激の

伝達によって γ -PPAR と C/EBP 遺伝子が発現して真の脂肪細胞に分化させる。

脂肪組織形成は γ -PPAR 遺伝子の発現による長鎖の脂肪酸と不飽和のポリ脂肪酸代謝および CHOP-10/gadd153 と C/EBP の両遺伝子の介在によるグルコース代謝との正のフィードバック機構によって制御されている。

上記脂肪組織形成の代謝機構は成体では明確に解明されているが胎子期でのそれらは部分的には確認されているものの全様は明らかではなく今後期待するしかない。

低蛋白質給餌された妊娠ラットの胎子での原脂肪細胞の分裂増殖と分化の程度は標準飼養ラット胎子のそれらと比べて全く差異がなかった⁶⁵⁾。

肥満症や脂肪蓄積はこれまでの動物モデルでの研究から産子の内分泌機能の変化によることが示されているが C/EBP と PPAR 遺伝子による原脂肪細胞の分裂増殖と分化の制御機能はないとすることにはならない。

f) ビタミン、葉酸、コリンと胚発生

ビタミン類と生殖機能との関係はすでに半世紀以前に明らかにされている。母体の栄養摂取の不足や偏りによる胎子や産子の奇形が多くなることから三大栄養素以外にビタミン類や他化合物が正常発生や産子を得るのに必須である。

胎子の正常発生にとってビタミン A や B が不可欠である。

たとえば、葉酸塩欠乏食を給与された妊娠ラットでは胎子は分娩まで至らないか、色々な奇形の産子が生まれる⁶⁶⁾。

一方、ビタミン A と生殖機能との関係は 1933 年に初めて報告された。それは A 欠乏餌で飼われた母豚から生まれた子豚に眼球形成不全が発見されたのが最初である。

遺伝子をノックアウトしたマウスを妊娠時に A 欠乏餌で飼育すると奇形心臓の子が多く生まれる。また A 過剰餌で飼った場合も多くの奇形子が生まれるが奇形の種類や度合が A 欠乏時の奇形とは著しく異なる^{68,69)}。

イ) ビタミン A と胚発生

ビタミン A の過剰投与による奇形の発症例は多くの実験動物(マウス、ラット、ハムスター、モルモット)、イヌ、ウサギやブタ、ニワトリ、

サルなどで報告されている⁶⁹⁾。

このビタミン A の催奇形性はレチノイン酸への変換反応を介して作用した結果と考えられている。哺乳動物はレチノイドを生体内で合成できなくレチノールやこのエステルを含む動物性食または植物を食する以外にはない。

レチノイドの生物学的作用はレチノイド受容体を介して発現するもので一連の受容体群でリガンドとして作用している。

現在、リガンド依存転写因子としてレチノイン酸受容体 (RARs) とレチノイド X 受容体 (RXRs) の 2 つが知られている。RARs は RARX, RAR β と RAR γ の 3 型があり、それぞれは 3 つの亜類型をもち、RARX, RAR β , RAR γ の遺伝子を発現させる。そして、それぞれ 2, 3 の異性体があり、スプライシングとプロモーターを変えて多様な発現をするとされている⁷²⁾。

摂取されたレチノイドは最初レチノール結合蛋白質 (RBPs) によって胚に取り込まれる。胚はレチノールを集中させる細胞性レチノール結合蛋白質 (CRBP) と反応させ、レチノイン酸反応要素 (RARE) と細胞内レチノイン酸結合蛋白質 (CRABP) の遺伝子を発現させてレチノイドの生物学的作用を制御している⁷³⁾。

しかし、母体の過剰摂取により胚に取込まれたレチノイドは過剰なトランス型レチノイン酸を生じ催奇形性を増大させる。

すなわち、発生中の胚では上記蛋白質遺伝子は特異的な発現をしており、その発現はレチノロイド量で変わる。

四肢芽組織では外胚葉で CRBP が発現し、間充織では CRABP が発現する。それで上記 2 つの胚葉ではレチノロイドへの反応性が異なっており、レチノイドの過、不足によってレチノイドの生物学的作用が変わり細胞分化に影響する。

ビタミン A が少ない状況下では外胚葉が特異的に標的細胞となってレチノイン酸の作用を受ける。他方、過剰の A 供給では間充織細胞がその作用を強く受けアポトーシスを起こす⁷⁴⁾。

ロ) 葉酸と胚発生

葉酸はビタミン作用をもち、補酵素として働くがそれは還元型である。細胞内では葉酸はジヒドロフォレートリダクターゼによってジヒ葉酸 (H2F)

に還元される。さらに同じ酵素でテトラヒドロ葉酸 (H4F) に還元される。H4F は C1 の転位作用に関与してピリジンやプリンヌクレオチド、セリン、グリシン、メチオニンの生合成に使われる。H4F はメチレンテトラヒドロ葉酸脱水素酵素 (MTHFD: methylenetetrahydrofolate dehydrogenase) の存在で NADPH で還元されて 5-10 メチレン H4F (methylenetetrahydrofolate: MTHF) となり補酵素として作用する。

葉酸とその誘導体はトリやヘプタグルタミルペプチドの形で広く自然界に分布している。

動物の成長や血球の形成などに必須であるが極く微量で良く、必要量は通常腸内細菌が作る量で十分とされている。

しかし、ヒトでは形態形成不全 (奇形) を起こす一つの要因として関与していることが報告されている。

とくに、古くから知られていたヒトの先天性奇形症である神経管形成不全 (NTDs: neural tube defect) や脳症などの障害は妊娠前から 30 日齢まで葉酸のサプリメントを与えることで発症率を著しく低下させ、予防が可能であることが報告された⁷⁵⁾。

葉酸の上記防止作用は複雑だが葉酸代謝に直接関与する蛋白質合成を制御する遺伝子の突然変異と多形現象によるものと考えられている⁷⁶⁾。

防止作用には葉酸受容体 (α -FR), 還元葉酸運搬体 (RFC1), 5, 10-メチレンテトラヒドロレドダクターゼ (MTHFR), シスタチオン B-シクターゼ (CBS), メチオニンシクターゼ (MTR), メチオニンシクターゼレダクターゼ (MTRR), H4F デヒドロゲナーゼ (MTHFD) などが関与している。

上記一連の反応系で主要因子として第一染色体の 1p36.3 に座位する MTHFR 遺伝子が明らかにされている⁷⁷⁾。

この遺伝子はヌクレオチドの 677C が T に変わるし、1298A が C (A→C) に変異することによって酵素活性が低下する。667 のシトシンがチミンに代ることでアラニンからバリンに変わる。

また、10-ホミール THF と MTHFR (プリン、チミジンの生合成の補酵素として作用) の合成を触媒する C1-H4F (C1-THF) シクターゼをコードする MTHFD1 (H4FD1) の 653R-Q 変異が奇形発生の要因とされている⁷⁸⁾。

ハ) コリンと胚発生

コリンは脂質代謝や神経伝達物質 (アセチルコリン) の生合成で中心的役割をもつものであり、前記葉酸と共に核酸の前駆体合成や DNA のメチル化でのメチル基供給反応で重要な役割をもっている。

栄養学的には正常な脂質代謝や妊娠期胚子形成期で必要物質として作用している⁷⁹⁾。とくに泌乳期ではミルクへの分泌量が多く母親は多量に要求する。

コリンは卵、肉や多く食物に含まれているがラットで妊娠 11~17 日間に低コリン給餌をすると胎子脳の高馬域 (記憶中枢) の神経細胞の分裂増殖率は標準給餌のそれと比べて半分に低下してアポトーシスの割合は 2 倍にもなる。

一方、上記妊娠期の数日間、コリンの増飼いをすると脳神経細胞の分裂増殖率は増大して、アポトーシス率も著しく減少する⁸⁰⁾。

なお、コリン欠損餌で飼った場合、産子の空間視覚と聴覚記憶力が生涯減少したままである。他方、必要の 4 倍量を与えた場合、産子の空間視覚と聴覚記憶力は生涯約 30% も増強されることが報告されている⁸¹⁾。

これらの結果はコリン代謝に関与する遺伝子の多型現象によって誘起されており、葉酸代謝遺伝子と密接に関係していると考えられている。

g) 栄養と DNA のメチル化

受精卵子は発生のプログラミングに従って進行するが DNA のメチル化と脱メチル化は正常な胚と個体発生にとって不可欠要因である。

既述の如く、DNA のメチル化はシトシ塩基で起こるがグアノシン (CpG 島) と S-アデノシルメチオニンの関与によって行なわれる。

S-アデノシルメチオニンはメチル基の供給源であるメチオニン、コリンまたは 5-メチル THF の反応で生ずる。

したがって、コリンや葉酸の摂取量が減少するとコリンと葉酸代謝産物が低下すると同時に S-アデノシルメチオニン濃度も減少⁸²⁾して DNA のメチル化が正常でなくなる⁸³⁾。

DNA のメチル化は遺伝子の不活化と発現を減少させる。それはメチル化された CpG 島は遺伝子発現を誘導する転写因子の遺伝子への接続を阻害

する笠蛋白質を誘起した結果である。

メチル化に利用し得るメチル基を含む餌を与えると DNA のメチル化が変わり、遺伝子発現も変わって表現型も変化することが知られている⁸⁴⁾。

アグーチマウス *Avyla* に妊娠期間中メチル基のサプリメント餌で飼うと産子でのアグーチ遺伝子の発現が変わって、アグーチ/ブラックの皮毛になる。

コリンや葉酸のサプリメントした餌を妊娠期に与えた時に起こる種々の神経系形成時に起こる奇形や変異は DNA のメチル化の変化に起因していると考えられている。

E. 栄養素と遺伝子発現の 相関関係

これまで述べた如く、栄養素の過不足は細胞や胚さらに成体の生理機能の恒常を保つために遺伝子発現を変化させて対応反応を誘導している。基本的栄養素であるグルコース、アミノ酸、脂質を始めとしてビタミン、コリン、葉酸およびメチル基供給源などは直接的、または間接的に遺伝子の発現を誘起したり、または抑制、さらにスプライシングやメチル化などによる遺伝子発現を変化させて対応反応をしていることは明らかである。

各個々の栄養素と遺伝子発現との相互関係はやっと明らかにされたといつて良く、とくに胚発生との詳細な直接的な因果関係についてはこれからの課題である。

現在、遺伝子解析法が進歩しており、新しい手法を用いることにより、胚、個体発生における栄養素の役割を明確に明らかにすることが可能となると考えられる。

文 献

- 1) Hales, C N & Barker, D J (2001) *British Med. Bull.* 60: 5~20
- 2) Yajnik, C S (2004) *J. Nutr.* 134: 205~210
- 3) Sayer, A A *et al* (2004) *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 199~203
- 4) Asnaghi, L *et al* (2004) *Pharmacol Res.* 50: 545~549
- 5) Panwalker, A *et al* (2004) *Cancer* 100: 657~666
- 6) Finger, D C & Blenis, J (2004) *Oncogene* 23: 3151~3171
- 7) Jousse, C *et al* (2004) *Bioch. Bioph. Res. Comm.* 313: 447~452
- 8) Harding, H P *et al* (2003) *Molec. Cell.* 11: 619~633
- 9) Ramji, D P & Folsa, P (2002) *Biochem. J.*, 365: 561~575
- 10) Wang, X Z *et al* (1998) *EMBO J.*, 17: 3619~3630
- 11) Zinszner, H *et al* (1998) *Genes & Dev.* 12: 982~995
- 12) Descomkes, P & Schibler, U (1991) *Cell.* 67: 569~579

- 13) Shao, J *et al* (2005) *Diabetes* 54: 976~984
- 14) Olefsky, J M (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 36863~36864
- 15) Kota, B P *et al* (2005) *Pharmac. Res.* 51: 85~94
- 16) van Bilsen, M *et al* (2002) *Mol. Cell Biochem.* 239: 131~138
- 17) Grace Goll, M & Bestor, T H (2005) *Ann. Res. Biochem.* 74: 481~514
- 18) Hermanson, O *et al* (2002) *Trend in Endocrinol Met* 13: 55~60
- 19) Blander, G & Guarente, L (2004) *Ann. Rev. Biochem.* 73: 417~435
- 20) Fu, Q *et al* (2004) *Physiol Genomics* 20: 108~116
- 21) Rinauds, P & Schultz, R M (2004) *Reproduction* 128: 321~311
- 22) 菅原七郎 (2007) 畜産の研究 61 (7) : 809~820
- 23) Young, L E *et al* (2001) *Nature Genet.* 27: 153~154
- 24) Young, L E & Beaujean, N (2004) *Anim. Reprod. Sci.*, 8283: 61~78
- 25) Duranthon, V *et al* (2008) *Reproduction* 135: 141~150
- 26) 菅原七郎 (2009) 畜産の研究 63 (12) : 1197~1203
- 27) Alam, *et al* (2004)
- 28) Lice, L *et al* (2007) *J. Mol. Endocrinol.* 38: 137~146
- 29) Yamashita, Y (2007) *Endocrinology* 148: 6164~6175
- 30) Eppig, J J (2001) *Reproduction* 122: 829~838
- 31) Li, R *et al* (2000) *Biol Reprod.* 63: 839~845
- 32) Otsuka, F *et al* (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 11387~11392
- 33) Zuelke, K A & Brockett, B G, (1993) *Biol. Reprod.* 48: 815~820
- 34) Khurana, N K & Niemann, H (2000) *Theriogenology* 54: 741~756
- 35) Fatehi, A N *et al* (2002) *Theriogenology* 57: 1347~1355
- 36) 島田昌之 (2009) *J. Mamm Ova Res.* 26: 189~194
- 37) Shioya, Y *et al* (1988) *ibid* 30: 489~496
- 38) Fukui, Y & Ono, H (1989) *J. Reprod. Fert* 86: 501~506
- 39) Madison, V *et al* (1992) *Anim. Reprod. Sci.* 27: 1~11
- 40) Goud, P T *et al* (1998) *Hum. Reprod.* 13: 1638~1644
- 41) Hashimoto, S (1998) *Theriogenology* 49: 1451~1461
- 42) Nagai, T *et al* (1993) *J exp. Zool* 266: 146~151
- 43) Zhang, L *et al* (1995) *Mol Reprod. Dev.* 40: 338~344
- 44) Yokoo, M & Sato, E (2004) *Int. Rev. Cytol.* 285: 251~291
- 45) Sterneck, E *et al* (1997) *Gene & Dev.* 11: 2153~2162
- 46) Gillis-Meina, C *et al* (2005) *Reproduction* 72: 1194~1204
- 47) Martin, P M *et al* (2003) *Biol Reprod.* 69: 1101~1108
- 48) Gangloff, Y G *et al* (2004) *Mol. Cell Biol.* 24: 9508~9516
- 49) Murakami, M *et al* (2004) *ibid* 24: 6710~6718
- 50) Fontainier-Razzaq, *et al* (2001) *Biol Reprod.* 64: 1386~1391
- 51) Begay, V *et al* (2004) *Mol. Cell Biol.* 24: 9744~9751
- 52) Asami-Miyagishi, R *et al* (2004) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 315: 497~501
- 53) Xu, G *et al* (2001) *Diabeties* 50: 353~360
- 54) Kwon, G. *et al* (2004) *ibid* 53 (Suppl): S225~223
- 56) Coutant, A *et al* (2002) *Hepatology* 36: 1079~1088
- 57) Zhu, M J *et al* (2004) *Biol. Reprod.* 71: 1968~1973
- 58) Oyadomari, S *et al* (2002) *J. Clin. Investigation* 109: 525~532
- 59) Lu, M *et al* (1997) *J. Biol. Chem.* 272: 28349~28359
- 60) Maloney, C A *et al* (2005) *British J. Nutrition* 94: 12~18
- 61) Sugden, M C & Holness, M J (2004) *Diabetes* 53 (Suppl. 1): S71~S81
- 62) Rosen, E D *et al* (2003) *Mol. Cell Biol.* 23: 7222~7229
- 63) Blasubramaniyan, N *et al* (2005) *Am J Physiol.* 288: G251~G260
- 64) Bennett, C N *et al* (2002) *J. Biol. Chem.* 277: 30998~31004
- 65) Bieswal, H *et al* (2004) *J. Nutr.* 134: 1493~1499
- 66) Nelson, M M *et al* (1952) *J. Nut.* 48: 61~80
- 67) Sucov, H M *et al* (1994) *Genes Dev.* 8: 1007~1018
- 68) Nugent, P *et al* (2002) *Reprod. Toxicol.* 16: 741~747
- 69) Geelen, J A (1979) *Rev. Toxicol* 6: 351~357
- 70) Osmond, M K *et al* (1991) *Development* 113: 1405~1417
- 71) Hart, R C *et al* (1992) *Teratology* 46: 533~539
- 72) Chambon, P (1996) *FASEB J.*, 10: 940~954
- 73) Napoli, J L (1996) *Clin. Immunol. Immunopath.* 80: S52~S62
- 74) Collins, M D & Mao, G E (1999) *Toxicol* 39: 399~430
- 75) Craciunescu, C N *et al* (2004) *J. Nut.* 134: 162~166

- 76) De Marco, P *et al* (2003) *Eur. J. Hum. Gen.* 11: 245~252
 77) Van der Put, N M *et al* (1995) *Lancet* 346: 1070~1071
 78) Brody, J C *et al* (2002) *Am J. Hum. Genet.* 71: 1207~1215
 79) Zeisel, S H (2009) *Am J. Clin. Nut.* 89 (suppl): 673S~677S
 80) Craciunescu, C N *et al* (2003) *J. Nut.* 133: 3614~13618
 81) Meck, W H & Williams, C L (2003) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27: 385~399
 82) Zeisel, S H *et al* (1989) *Biochem. J.* 259: 725~729
 83) Tsujiuchi, T *et al* (1999) *Jpn. J. Can. Res.* 90: 909~913
 84) Cooney, C A *et al* (2002) *J Nut.* 132: 239S~400S

【農業畜産情報】

南九州・志布志、谷山地区の各社の生産

南九州地区は日本で有数の畜産県の鹿児島・宮崎県を有しており、配合飼料の供給基地として志布志と谷山地区がある。21会計年度(4~3月)の両地区の配合飼料メーカーの生産実績でみると次の通りである。

〔志布志地区〕	21年度生産量 (トン)	前年比 (%)
日本農産工業	607,700	105.5
伊藤忠飼料	317,100	95.8
志布志飼料	272,500	99.6
九州昭和産業	268,600	119.6
南日本くみ あい飼料	725,900	101.5
中部飼料	445,000	111.6
合計	2,636,800	104.7
〔谷山地区〕	21年度生産量 (トン)	前年比 (%)
南日本くみ あい飼料	386,200	100.5
全酪連	98,000	104.7
日和産業	304,800	96.9
錦江湾飼料	111,000	106.5
日清丸紅飼料	540,800	99.4
マルイ飼料	200,600	102.0
合計	1,641,400	99.4