

令和 7 年 9 月 1 日

各 報 道 機 関 御 中

国立大学法人 山梨大学

「乳児期の早期離乳が将来の脂肪肝リスクを高める可能性 —マウス実験で発症メカニズムを解明—」

山梨大学大学院博士課程統合応用生命科学専攻生命農学コース2年の足立遥郁、同大大学院総合研究部の石山詩織助教、吉村健太郎講師、葛西宏威助教、望月和樹教授らの研究グループは、乳児期の早期離乳が将来的に脂肪肝を引き起こすメカニズムをマウス実験で解明しました。

早期離乳マウスでは、肝臓における脂肪滴の蓄積が増大し、脂質代謝に重要なリン脂質であるホスファチジルコリンやその合成酵素 *PEMT* の発現が低下していました。さらに、この発現低下はヒストン修飾の減少によるエピジェネティックな制御変化と関連していました。

本成果は、ヒトにおける代謝機能障害関連脂肪性肝疾患[MASLD、従来は非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)と呼ばれていた疾患群を含む]の予防や、離乳時期に基づく新たな栄養指導の可能性を示すものです。本研究成果は 2025 年 7 月 28 日に米国の生理学会の機関雑誌「American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism」に掲載されました。

1. 発表のポイント

- ・マウス実験で、早期離乳を行った群では、通常離乳を行った群に比べて、肝臓の脂肪滴径が有意に増大し、脂肪肝が誘導された。
- ・この脂肪肝の発症は、リン脂質であるホスファチジルコリン[特に PC (38:6)]やメチオニン、解糖系関連代謝物の減少と密接に関連していた。
- ・ホスファチジルコリン合成酵素 *Pemt* 遺伝子の発現低下と、その遺伝子近傍領域におけるヒストン修飾の減少が観察され、早期離乳がエピジェネティックな変化を介して脂肪肝発症の素因形成に関与する可能性が示された。

2. 発表内容

●研究背景

成人期の生活習慣病は、これまで成長期から成人期にかけての運動や食習慣が主要な決定因子と考えられてきました。しかし、同じ生活習慣を送っていても発症の有無が異なることがあり、この矛盾から近年では DOHaD 学説(Developmental Origins of Health and Disease:胎児期や出生後の発達期の環境が将来の健康や疾患リスクに大きく影響するという考え方)に基づく研究が活発化しています。

この様な中、WHO は、生後 6 か月までは完全母乳を推奨し、6 か月以降は補完食を開始しながら 2 歳までは母乳継続を勧めています。一方、日本における母乳育児の終了時期は平均で 1 歳～1 歳半と、国際的な推奨より半年～1 年短いことが報告されています。離乳のタイミングは、消化器系や代謝系の発達に大きな影響を及ぼす可能性があり、早期離乳は肥満や 2 型糖尿病などの生活習慣病リスクを高

める要因として示唆されています。脂肪肝は、肝臓に脂肪が過剰に蓄積される病態であり、MASLD(代謝機能障害関連脂肪肝疾患)やその進行形である MASH(代謝機能障害関連脂肪肝炎)と密接に関連しています。これらの疾患は世界的に増加傾向にあり、予防や早期介入が重要です。しかし、乳児期の栄養変化が脂肪肝の発症にどのように関与するのか、その分子メカニズムは未解明の部分が多く残されています。

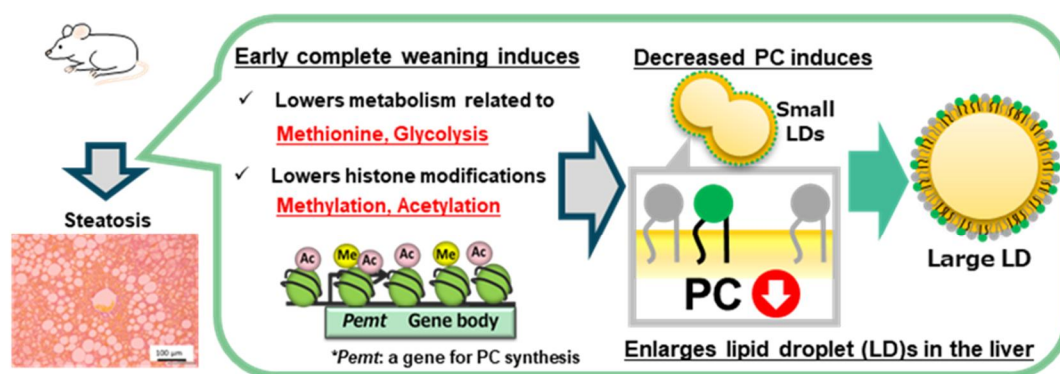
●研究内容

本研究では、マウスを用いて早期離乳が肝臓に及ぼす影響とその分子メカニズムを解析しました。ICR 系統の雄マウスを、通常離乳群(生後 21 日で離乳)と早期離乳群(生後 17 日で離乳)に分け、離乳後は両群とも標準飼料(AIN93G)を 32 週齢まで給餌しました。その後、肝臓の組織学的および分子生物学的解析を実施しました。

解析の結果、早期離乳群では肝臓の脂肪滴径が有意に増大し、脂肪肝の兆候が認められました。肝臓のメタボローム解析により、リン脂質の一種である ホスファチジルコリン[PC(38:6)]の減少が明らかとなり、その合成酵素である PEMT(phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) および MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase) の mRNA・タンパク質発現も低下していました。ホスファチジルコリンは脂肪滴同士の融合を抑制することが報告されており、その減少は脂肪滴肥大化の一因と考えられます。

加えて、メチオニン合成に関わる代謝物(ニコチンアミド、グルタチオン)や解糖系関連代謝物(乳酸)の低下が観察され、これらの変化からヒストンのアセチル化やメチル化が減少している可能性が示唆されました。実際、エピジェネティック解析では *Pemt* 遺伝子周辺における ヒストン H3 リジン基(K)4 番目のトリメチル化修飾(H3K4me3)およびヒストン H3K27 のアセチル化修飾(H3K27ac)が減少しており、エピジェネティックな転写抑制が関与していることが明らかになりました。

これらの結果は、早期離乳が肝臓の脂質代謝や代謝物バランスを変化させ、その影響がエピジェネティック制御にまで及ぶことを示しています(図 1)。



The development of steatosis due to early complete weaning in mice is closely and positively

図 1: 早期離乳は、ホスファチジルコリン合成酵素(*Pemt*)のエピジェネティックな制御を介してマウスに脂肪肝を誘導する(掲載論文の Graphic Abstract を転載)

早期離乳マウスの肝臓の組織学的解析により脂肪滴の顕著な蓄積が観察され、脂肪肝発症が認められた(図左)。そのメカニズムとして、解糖系およびメチオニン代謝の低下がヒストン修飾を介して *Pemt* 遺伝子の発現を抑制し、ホスファチジルコリン合成低下を経て肝臓への脂質蓄積を促進すると考えられた(図右)。

略語: LD(Lipid droplet), PC(Phosphatidylcholine), *Pemt*(phosphatidylethanolamine N-methyltransferase)。

●社会的意義と今後の展望

これまでの疫学研究や動物実験(齧歯類・ブタ)では、早期離乳が肥満や肝臓中のトリアシルグリセロール増加に関連することが示されていましたが、その分子メカニズムは未解明でした。本研究により、授乳期間の短縮が将来的な脂肪肝発症リスクを高める可能性がマウスモデルで明らかとなり、乳児期の栄養指導の重要性が示されました。特に、完全離乳のタイミングが肝臓の脂質代謝に長期的影響を及ぼすという知見は、ヒトにおける MASLD 予防や早期介入の新たな視点を提供します。今後は、ヒトでの離乳完了時期と肝機能・代謝性疾患との関連を明らかにする疫学研究が求められます。また、完全離乳後にコリンやメチオニンを含む栄養補助食を投与することで脂肪肝発症が予防できるかについての介入試験や、ホスファチジルコリン合成酵素を標的とした治療薬の探索・開発も期待されます。

【論文情報】

[掲載誌] American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism

[タイトル] Early complete weaning in mice induces hepatic steatosis, which is associated with changes in phospholipids, metabolites, gene expression, and epigenome

[著者] Haruka Adachi , Shiori Ishiyama , Kentaro Yoshimura , Hirotake Kasai , Kazuki Mochizuki * (* 責任著者)

[DOI]:10.1152/ajpendo.00184.2025

【問い合わせ先】

山梨大学 大学院総合研究部 生命環境学域

教授 望月和樹

TEL:055-220-8829

E-mail: mochizukik@yamanashi.ac.jp

【広報担当】

山梨大学総務企画部総務課広報・渉外室

TEL:055-220-8005,8006

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp