

出生後にみられる白色脂肪細胞の環境順応性発達メカニズムの解明とそのエピジェネティック制御機構について

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 細田, 洋司 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003621

出生後にみられる白色脂肪細胞の環境順応性発達メカニズムの解明と そのエピジェネティック制御機構について

細田洋司¹

1. 国立循環器病研究センター研究所再生医療部

【背景・目的】

Adipose rebound 現象をはじめとして乳幼児期肥満が将来の肥満や生活習慣病の発症リスクとなることが示されているが、出生後の栄養環境が与える脂肪細胞の分化や機能発達への影響、そして生活習慣病の病態形成に関する機序について未だ不明な点が多い。本研究では、乳幼児期肥満マウスを用いて白色脂肪細胞の分化及び機能発達性の変化及び成獣に至る変容性について、形態学的生化学的解析を中心に検討した。

【対象・方法】

授乳期（出産後 2～21 日）に C57BL/6N 母獣マウスに高脂肪食（45Kcal%脂肪含有量）を負荷し、哺乳により肥満を示す乳幼児肥満マウス（HFD）を作製し対照群と比較した。経時的に各白色脂肪組織を解析し、インスリン感受性及びシグナル機能を検討した。成獣後は普通食で 4～5 か月間飼育した後、高脂肪食を負荷しその影響を検討した。

【結果】

- HFD で母乳中の長鎖脂肪酸量と n-6/n-3 比の増加を認めた。
- 出生後に皮下の脂肪細胞は認めたが、内臓脂肪は確認できなかった。乳幼児期に皮下脂肪細胞はほぼ単房性であったが、内臓脂肪細胞は初め未熟な多房性小型細胞を示しその後徐々に単房性に変化した。HFD において脂肪細胞サイズが増大した。
- 脂肪細胞の分化調節転写因子の発現解析から、形態的变化と同様に各脂肪組織ごとに分化段階の違いを認め、HFD で皮下脂肪細胞の分化促進と細胞増殖性が認められた。
- 乳幼児期の皮下脂肪細胞において熱エネルギー代謝に関わる UCP-1 の高発現が認められ、経過とともに発現の低下がみられた。HFD では UCP-1 発現の抑制が認められた。
- HFD で高血糖・インスリン抵抗性を示し、脂肪組織のインスリン感受性低下が認められた。
- 成獣後の高脂肪食負荷において、HFD において肥満と耐糖能異常が強く誘導された。

【結論】

組織形成期である乳幼児期の栄養環境は白色脂肪細胞の分化・機能制御系に影響し、その後のエネルギー代謝調節系への変容性が示めされた。白色脂肪細胞における UCP-1 遺伝子発現調節系について、プロモーター領域の DNA メチル化による機構について検討を進めている。