

Undernourishment in utero primes hepatic steatosis in adult mice offspring on an obesogenic diet; involvement of endoplasmic reticulum stress

著者	加藤(村松) 慧子
発行年	2016-03-14
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/3002">http://hdl.handle.net/10271/3002</a>

doi: 10.1038/srep16867

## 論文審査の結果の要旨

近年、ヒト疫学データや動物実験から、胎生期における低栄養環境は、成長後に肝脂肪変性発症リスクとなることが報告されている。また、肝脂肪変性の進行に、小胞体ストレスが重要な役割を果たすことが明らかとなってきた。申請者らは、胎生期低栄養環境が成長後の肝臓において小胞体ストレスを増強し、肝脂肪変性を増悪させるという仮説を想定し、マウスモデルを用いてその検証を行った。

C57BL/6 妊娠マウスを自由摂餌 *ad libitum* 群 (AD 群) と摂餌制限 *caloric restriction* 群 (CR 群) に分けた。CR 群の母獣へ妊娠 11.5 日から 17.5 日まで AD 群の摂餌量を 40% 減量したものを与え、胎生期低栄養とした。生後、9 週齢から 22 週齢まで脂肪を 60% 含んだ高脂肪餌を負荷した。そして、以下の 3 つの研究を行った。研究 1: 9 週齢、AD 群と CR 群における高脂肪餌負荷前の肝脂肪変性と小胞体ストレス応答を検討した。研究 2: 17 週齢、AD 群と CR 群における高脂肪餌負荷後の肝脂肪変性、小胞体ストレス応答を検討した。研究 3: 17 週齢から 22 週齢に小胞体ストレスを緩和するケミカルシャペロンであるタウロウルソデオキシコール酸 *tauroursodeoxycholic acid* (TUDCA) を投与し、22 週齢での肝脂肪変性と小胞体ストレス応答を対照 *vehicle* 群と比較検討した。

研究 1: 胎生期低栄養は、高脂肪餌負荷前の 9 週齢では、肝脂肪変性や小胞体ストレス応答に影響を与えなかった。研究 2: 胎生期低栄養は、高脂肪餌負荷後の 17 週齢では、肝脂肪変性を有意に悪化させ、小胞体ストレス応答を有意に増悪させた。研究 3: TUDCA 投与は、胎生期低栄養群において、肝脂肪変性や小胞体ストレス応答を有意に改善させた。

今回の結果は、マウスモデルにおいて、胎生期低栄養が肝脂肪変性発症に関与することを示すものであり、その一因として小胞体ストレス応答の関与が推測される。特に、TUDCA 投与による小胞体ストレス緩和実験のデータは、胎生期低栄養環境による肝脂肪変性発症に小胞体ストレスが関与することを支持するのみならず、近年のわが国において大きな問題となっている「妊娠時低栄養状態に惹起される低出生体重児の著増、ならびに低出生体重児の生後における肝脂肪変性を含む様々なメタボリックシンドローム疾患発症リスク」の予防・軽減に繋がりうる成果である。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 尾島 俊之

副査 坂口 孝宣