

# Comparative analysis of gene expression profiles in the adipose tissue of obese adult mice with rapid infantile growth after undernourishment in utero

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2024-10-15<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 鈴木, 美沙子<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/0002000249">http://hdl.handle.net/10271/0002000249</a>                     |

## 論文審査の結果の要旨

胎生期の低栄養（under nutrition: UN）に引き続き乳児期に急激な成長（rapid infantile growth: RG）を経験すると成長後にメタボリック症候群に罹患するリスクが高いことが疫学研究から示されているが、その分子機構は解明されていない。本研究では、UN 及び RG 環境から代謝異常を発症するマウスモデルを確立し、網羅的な遺伝子発現比較から疾患関連遺伝子を解析した。

1母獣あたりの授乳仔の匹数を低減することで仔マウスの成長が促進することを見出し RG 環境とした。妊娠時の UN に続いて RG を経験した UN-RG 群の仔マウスは、正常栄養（normal nutrition: NN）群と比べて、離乳までの体重は有意に高値であった。離乳後の通常食給餌期、両群は同程度の成長パターンを示したが、9週齢以降、高脂肪食を給餌したところ、体重及び精巣周囲脂肪組織重量は UN-RG 群で有意に高値を示した。このような体重と脂肪重量の増加は二次胆汁酸（TU）の投与によって抑制された。UN-RG 群と NN 群の脂肪組織のマイクロアレイ解析とエンリッチメント解析から、群間で Inflammatory response、Response to interferon- $\gamma$ 、Regulation of cytokine production、Cellular response to interferon- $\beta$  に関連する各遺伝子群の発現変化が顕著であること、このような発現変化は UN-RG 群への TU 投与によってキャンセルされることを見出した。代表的な遺伝子については定量 PCR により群間の mRNA 発現差異を示すとともに、免疫組織染色により UN-RG 群で脂肪組織内マクロファージ数が亢進することも明らかにした。本研究は、本学動物実験委員会の承認を受け実施された（承認番号: H20-014）。

胎生期・乳幼児期にプログラムされた脂肪蓄積の増悪に、脂肪組織での慢性炎症が関与する可能性が示唆されるとともに、そのような代謝異常が TU 投与によって改善されることが示された。

審査委員会では、胎生期 UN と授乳期 RG によって肥満を誘発する動物モデルの確立、疾患関連遺伝子の同定及び TU による治療効果の実証は、慢性代謝疾患の発症素因と胎生期・乳幼児期の発達環境との関連を解明する上で極めて重要な知見となると高く評価した。

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 | 鈴木 | 哲朗 |    |       |
|         | 副査 | 宮入 | 烈  | 副査 | 河崎 秀陽 |