

視床下部室傍核THニューロンの肥満発症における役割

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河野, 大輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3253

視床下部室傍核 TH ニューロンの肥満発症における役割

○河野大輔

群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット

【目的】 視床下部摂食代謝中枢は、食欲や熱産生を制御することにより、全身のエネルギーバランスを一定に保つ役割を果たしている。DNA メチル化修飾は、胎児期などの生涯のうちの早い時期に環境要因の影響を受けながら活発に作られ、長期間にわたって保たれることから、胎児期の環境に由来する疾患の分子機序であることが疑われている。我々は、これまでに DNA メチル化酵素の DNMT3a の視床下部室傍核における欠損が肥満を引き起こすことを明らかにしてきた。また、その際に視床下部室傍核におけるチロシン水酸化酵素 (TH) の著しい発現増加が起こることを見出してきた。そこで、本研究では TH の発現増加が DNMT3a 欠損による肥満の発症に必須であるかを調べた。

【方法】 視床下部室傍核に Cre を発現する Sim1-Cre マウスと DNMT3a flox マウスおよび TH flox マウスを掛け合わせ、視床下部室傍核特異的 DNMT3a/TH ダブル欠損マウスを作成した。普通食 (CE-2、クレア) における体重および TH ニューロンの分布を調べた。

【結果】 視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスは、有意な体重の増加を示したのに対し、視床下部室傍核特異的 DNMT3a/TH ダブル欠損マウスは、コントロールと比較し体重の変化を示さなかった。TH 欠損マウスにおける TH ニューロンの分布を免疫組織化学により調べたところ、視床下部室傍核内側大細胞性領域の TH ニューロン群が特異的に欠損していた。

【結論】 視床下部室傍核内側大細胞性領域における TH の発現増加が、DNMT3a 欠損による肥満の発症に必須であることが明らかになった。視床下部室傍核内側大細胞性領域における、DNMT3a による TH 遺伝子の DNA メチル化調節、そして、それに続く TH 発現変化が肥満のなりやすさをプログラミングしている可能性がある。これらの機序は、胎児期環境に由来する肥満の分子機序として働いている可能性がある。