



低出生体重児における新生児期のケトン体合成不全 は脂肪肝の原因となる

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2019-01-31 キーワード: 作成者: 有馬, 勇一郎, 中川, 佳子, 竹尾, 透, 中瀬, 直己, 西山, 功一, 泉家, 康宏, 海北, 幸一, 辻田, 賢一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003473

低出生体重児における新生児期のケトン体合成不全は脂肪肝の原因となる
Insufficient ketogenesis causes neonatal fatty liver.

有馬勇一郎*^{1,2}、中川佳子³、竹尾透³、中瀧直己³、西山功一²、泉家康宏¹、海北幸一¹、辻田賢一¹
Yuichiro Arima, Yoshiko Nakagawa, Toru Takeo, Koichi Nishiyama, Yasuhiro Izumiya, Koichi
Kaikita, Kenichi Tsujita

¹ 熊本大学医学部 循環器内科 ² 熊本大学国際先端医学研究拠点 (IRCMS)

³ 熊本大学 生命資源研究・支援センター (CARD)

¹Department of cardiovascular medicine, Kumamoto University

²IRCMS, Kumamoto University ³CARD, Kumamoto University

【背景・目的】

出生時低体重は成人後の動脈硬化リスク・循環器疾患リスクが上昇することが報告されているが、その機序は明らかでない。

【対象・方法】

胎生中期から後期の E14 から E18 にかけて、ICR マウスに対して標準飼料 CE-2(日本クレア; 344.9kcal/100g, タンパク 24.9%, 脂肪 4.6%, NFE 51%)の総摂取量を 50%に制限し、低体重胎仔を作出した。候補遺伝子として注目した HMGCS2 については、CRISPR/Cas9 法を用いてノックアウトマウスの作成を行った。

【結果】

50%カロリー制限により、有意差を持って低体重胎仔の作出に成功した(出生児体重; カロリー制限群 n=56 1.27±0.16g, 対照群 n=58 1.51±0.14, p<0.001)。低出生体重マウスは出生後に血中ケトン体濃度が低下しており、RT-PCR の結果ケトン体合成の律速段階酵素である HMGCS2 の発量も低下していることが明らかとなった。また、Oil Red 法を用いて新生仔期の脂肪沈着を比較した結果、低体重マウスにおいて有意に脂肪蓄積が増加していることが明らかになった。

続いて、CRISPR/Cas9 システムを用いてケトン体合成の律速酵素である HMGCS2 のノックアウトマウスを作成し、新生仔期の表現型を評価した。ケトン体の一種であるβヒドロキシ酪酸(3OHB)の血中濃度を測定した結果、ノックアウトマウスで有意に低下していることが確認できた (3OHB: wild-type (WT) 1.35±0.14mmol/L, KO 0.24±0.05mmol/L, p<0.0001)。加えて、肝臓重量を比較した結果、新生仔期の HMGCS2 ノックアウトマウスにおいて肝臓重量が有意に増加していることも確認した(Liver weight: wild-type (WT) 87.6±3.4mg, KO 123.9±10.1mg, p<0.05)。腫大した肝臓をオイルレッド染色にて評価した結果、脂肪沈着が増加していることが明らかとなり、新生仔期においてもケトン体の利用障害が脂肪酸合成を誘導することが示唆された。

【結論】

新生児期におけるケトン体合成不全は、脂肪肝形成の原因となりうる。