



Plasticity of histone modifications around Cidea and Cidec genes with secondary bile in the amelioration of developmentally-programmed hepatic steatosis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-02-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ferdous Urmi , Jeenat メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003677

論文審査の結果の要旨

妊娠中の母体の栄養不良が出生児の成長後の肝脂肪化のリスクを高めることが知られている。妊娠期における体重増加を避けるためカロリー制限が行われる傾向にある我が国などではこのような児の脂肪肝が問題となっているが、その発症機構はほとんど解明されていない。申請者等の研究グループでは胎生期低栄養マウスモデルを樹立し、産生仔が成長後に発症する肝脂肪変性が二次胆汁酸であるタウロウルソデオキシコール酸（TUDCA）の投与によって改善されることをこれまでに見出している。

胎児発達期にプログラムされた肝脂肪変性の発症及び TUDCA による改善の分子機構を明らかにするため、申請者はマウスモデル肝組織のトランスクリプトームと個別遺伝子発現の定量解析から、脂肪滴産生に重要な役割を担うことが知られる Cidea と Cidec の遺伝子発現が肝脂肪変性に伴って亢進すること、TUDCA 投与によりその発現亢進がキャンセルされることを見出した。この遺伝子発現変化にエピゲノム修飾が関与する可能性を考え、Cidea と Cidec 遺伝子の全領域に亘ってメチル化 DNA 領域シーケンシング及びクロマチン免疫沈降解析を行った。その結果、脂肪化肝組織では、Cidea、Cidec 遺伝子の 3'末端側領域におけるヒストン H3K27 のジメチル化抑制などヒストン修飾の低下が特徴的であること、TUDCA 投与群ではこのような Cidea、Cidec のヒストンメチル化が回復する傾向が認められた。本研究において申請者は、母体の栄養不良に起因する児の肝脂肪変性に関わる遺伝子発現変動を明らかにするとともにその発現変動にエピゲノム修飾が関与すること、更に TUDCA による改善効果の作用機序を明らかにした。TUDCA がエピゲノム修飾に介入し得ることを初めて示したことも含め、得られた新知見は、関連研究領域の進展に大きく寄与するものと期待される。

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 鈴木 哲朗

副査 才津 浩智

副査 藤澤 泰子