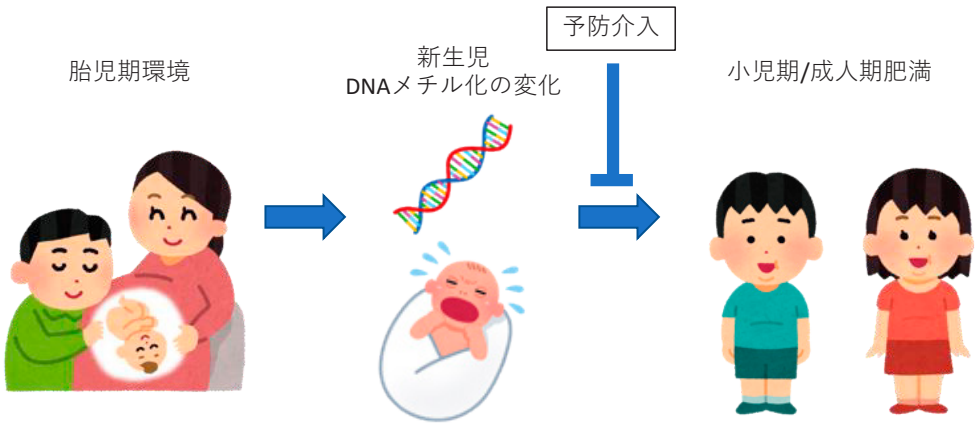
10　出生コホートを基盤とした肥満への統合的アプローチ	櫻井　健一

【目的】胎児期の子宮内環境や出生後早期の環境因子が成人期のメタボリックシンドロームや 2 型糖尿病を含む noncommunicable diseases（NCDs：非感染性疾患）の発症に関与しており、「Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）説」として提唱されている。このようにライフコースの早期に曝露された環境因子が長期間を経て成人期の疾患に影響を及ぼすメカニズムとしては、DNA メチル化を含むエピジェネティックな変化が想定されている。そこで、本研究では胎児期環境因子が胎児組織の DNA メチル化に与える影響を明らかにするとともに、肥満との関連を明らかにすることを目的とする。

【方法】1. 出生コホート研究「Chiba study of Mother and Child Health（C-MACH）」の参加者を対象とした。出産時に採取した臍帯の DNA メチル化と妊娠中の母体体重増加量（GWG）との相関を検討した。2. 前記検討により相関を認めたプローブを含む領域の DNA メチル化を脱メチル化するため、pPlatTET-gRNA2 プラスミドに標的領域に設定したガイド RNA 配列を組み込み、培養細胞において当該領域を脱メチル化し、遺伝子発現の変化を検討した。3. H19 遺伝子領域において DNA メチル化を改変したマウスの脂肪組織における遺伝子発現の変化を RNAseq により検討した。

【結果】1. 臍帯 DNA を用いて DNA メチル化アレイを行なった。メチル化を表すβ値と GWG との相関を検討したところ女児において六つのプローブで有意な相関を認めた。そのうち二つは同一遺伝子（gene1）上に位置していた。母体の栄養状態が胎児組織の DNA メチル化に影響を与えることが示唆された。2. gene1 上にガイド RNA を設定し、pPlatTET-gRNA2 に挿入したプラスミドを作製した。HEK293 細胞に導入したところ、DNA メチル化の低下と gene1 の発現増加を認めた。この結果、gene1 の当該領域のメチル化が遺伝子発現調節に関与していることが示唆された。今後は脂質代謝関連遺伝子への影響を検討する必要がある。3. 我々は妊娠中の母体栄養状態と *H19* 遺伝子の DNA メチル化に関連があることを報告している。そこで、*H19* 遺伝子 DNA メチル化改変マウスの脂肪組織における RNA 発現を野生型マウスと比較したところ、発現に有意な差を示す遺伝子を認めた。これらの中には脂質代謝に関連する遺伝子が含まれており、*H19* 遺伝子の DNA メチル化が脂肪細胞における機能に重要であることが示唆された。以上の結果から、胎児期環境因子が DNA メチル化の変化を介して脂肪細胞の機能に影響を与える可能性が示された。

出生時の DNA メチル化を標的とした肥満予防