

## 論文の内容の要旨

氏名：清水翔一

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：胎児期低栄養による成人期腎障害および高血圧発症機序の解明

日本では低出生体重児の出生頻度が増加しており、母親の妊娠期の栄養不足が原因とされている。また胎児期低栄養の子宮内環境で生活習慣病素因が形成され、負の生活習慣が負荷されることで生活習慣病が発症すると言う「胎児プログラミング仮説」が唱えられている。特に必須栄養素の一つであるタウリン不足と胎児期低栄養による生活習慣病発症との関連も指摘されている。また、これら DNA 塩基配列の変化を伴わない後天的な遺伝子制御はエピジェネティクスと言われ、その変化はエピジェネティック情報と呼ばれている。

胎児期には組織幹細胞や前駆細胞が器官形成に関わっているが、これら幹細胞や前駆細胞はエピジェネティック情報の記憶を有していることが知られている。そこで今回、胎児期低栄養による生活習慣病発症の機序は、エピジェネティック情報の異常により、成人期に組織幹細胞や前駆細胞の修復機能低下から慢性腎臓病などの生活習慣病発症の一因になると仮説を立てた。この研究では、妊娠期低栄養ラットを作成し、妊娠期の飲水としてタウリン水を与えた母胎、与えなかった母胎それぞれからの産仔ラットを用いた。その上で 1) 血圧モニタリング 2) 腎尿管修復細胞である Label-retaining cells (LRC) の評価 3) 血管内皮前駆細胞 (EPC) の機能評価 4) 腎臓由来間葉系幹細胞 (MSC) の単離・培養しその特徴を評価 5) MSC のエピジェネティック情報の一部としてオープンクロマチン領域の評価、を行なった。

胎児期低栄養の産仔ラットは、出生後より一貫して低体重で推移し、血圧は 44 週齢（成獣期）以降に有意な上昇を認めた。またタウリン補填はそれらの変化を予防した。腎臓修復細胞である LRC は、腎臓の虚血再灌流障害を与えると胎児期低栄養の産仔ラットで有意に低下していた。また胎児期低栄養の産仔ラットの EPC コロニー形成能は胎児期正常栄養の産仔ラットに比して著明に低下していた。またその低下は母胎にタウリンを補填することで改善した。胎児期低栄養の産仔ラットの MSC は、正常栄養母胎の産仔ラットの MSC に比して h-caldesmon、 $\alpha$ SMA を高発現し、より間葉細胞に分化していた。さらに転写因子 LXR- $\alpha$  を高発現することによりレニンを発現し、組織レニン・アンジオテンシン (RA) 系の亢進により成獣期の高血圧、腎線維化に関与している可能性が示唆された。腎臓 MSC のオープンクロマチン領域の解析では、胎児期低栄養の産仔ラットの MSC で発現亢進をした遺伝子をみいだした。以上より胎児期低栄養の出生児の腎臓由来 MSC はオープンクロマチン領域の変化に基づき、間葉細胞により分化しており、RA 系の亢進により成獣期の高血圧に関与している可能性が考えられた。さらに前駆細胞 LRC および EPC の組織修復機能の低下が成獣期の腎障害や血管障害の一因になっていると考えられた。

今回の研究で、胎児期低栄養による高血圧、腎障害や血管障害の機序に、腎臓由来間葉系幹細胞の記憶の異常、前駆細胞の組織修復能の異常が関与している可能性が示唆された。