

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 福原正太

主論文 1編

High-fat diet accelerates extreme obesity with hyperphagia in female heterozygous *Mecp2*-null mice.

PLoS ONE 14 (1): e0210184, 2019

審査結果の要旨

自閉症性発達障害の疾患の一つであるレット症候群は、遺伝子の転写調節に中心的な役割を持つ Methyl-CpG binding protein 2 遺伝子(*MeCP2*)の遺伝学的異常に起因する。レット症候群の軽症型が肥満を合併しやすいことが知られている。今回、申請者は遺伝子改変モデルマウスの系を用いてレット症候群の肥満形成に関するメカニズムについて生物学的な検討と考察を行った。

申請者は4週齢の野生型(WT)マウスあるいは *Mecp2* ノックアウトマウス (*Mecp2*^{+/-}マウス)に、普通食(ND)か高脂肪食(HFD)で12週間飼育し、視床下部の摂食調節機構、脳報酬系の食行動調節機構の変化について生理学実験・分子生物学実験を行った。体重と摂餌量を毎週測定した。16週齢時にブドウ糖負荷試験(IPGTT)、インスリン負荷試験(ITT)、酸素消費量(VO₂)、活動量、食嗜好試験(CPPテスト)を行った。また臓器重量、血糖、血漿インスリン、血漿レプチンを測定した。視床下部における摂食調節ペプチドで摂食を亢進させる *Agrp*、摂食を抑制させる *Pomc* の発現量、報酬系の腹側被蓋野、側坐核におけるドパミンニューロン関連遺伝子の発現量をリアルタイムPCR法やウェスタンブロット法で解析した。*Mecp2*^{+/-}マウス+ND群のWTマウス+ND群の両群間で体重変化、摂餌量、空腹時血糖、血漿インスリン、IPGTT、ITTに差はなかった。血漿レプチンの軽度の増加を認めた。同様にVO₂、活動量、視床下部の摂食調節ペプチドの発現量に差はなかった。ドパミン報酬系の *Th*, *Dat*, *D1R*, *D2R*, *Darpp32* mRNA の発現低下がみられた。一方、*Mecp2*^{+/-}マウス+HFD群はWTマウス+HFD群と比較すると有意に体重と摂餌量、皮下・内臓脂肪(白色脂肪)の増加、顕著な耐糖能異常、血漿レプチンの増加が観察された。VO₂や活動量には両群で差がなかった。視床下部ではレプチン受容体シグナル下流にあるリン酸化STAT3が増加したにも関わらず、AgRPタンパクの発現増加、POMCタンパクの発現低下を認めた。また側坐核の *Darpp32* などのドパミンニューロン関連遺伝子 mRNA の顕著な低下、つまりドパミン報酬系の顕著な機能低下を認めた。*Mecp2*^{+/-}マウスはCPPテストにてHFDを強く嗜好した。本研究によって、① *Mecp2*^{+/-}マウスは高脂肪食を嗜好し、高脂肪食の条件下で過食による肥満が重度になること、②高脂肪食は *Mecp2*^{+/-}マウスの視床下部の摂食抑制障害と報酬系の食行動調節障害を一層増悪することが解明された。

以上が本論文の要旨であるが、自閉症性発達障害児の肥満形成や食行動特性を明らかにしたという点で、医学上価値ある研究と認める。

平成31年2月21日

審査委員 教授 八代健太 ㊦

審査委員 教授 福井道明 ㊦

審査委員 教授 矢部千尋 ㊦