

## 審査の結果の要旨

氏名 三好 萌

本論文は、世界的に急増している非感染性疾患発症に、本人の遺伝素因や生活習慣だけでなく、妊娠期の母親の影響の介入が関与しており、その分子機構として後天的な遺伝子制御系の関与（特に DNA メチル化の変動）が重要であると仮説をたて、研究を行ったものである。7つの章から構成されており、第一章は序論、第二章から第六章にかけて胎児期低タンパク質栄養に起因した食塩感受性高血圧亢進機構に関する研究結果、第七章は総合討論という流れで展開されている。

第一章では、本研究の背景や目的、研究意義について言及している。非感染性疾患の現状や危険因子、治療・予防戦略に言及した後、特に子成長後の高血圧発症に胎児期環境の影響が密接に関与していることを、複数の疫学研究と動物実験に触れることで示している。その分子機構としては、後天的な遺伝子修飾（エピジェネティクス）の一つである DNA メチル化状態の変化が重要である可能性が高いことを述べている。さらに、本論文は申請者が修士論文で行った研究を発展させたものであるが、これまで知見が不足していた潜在的な分子機構、経時的な変動、子の食介入による再プログラミングの可能性の解明を目指している点に新規性があることを述べている。

第二章と第三章では、潜在的な分子機構や経時的な変動に関する研究に取り組み、網羅的な解析手法（メチローム解析やトランスクリプトーム解析）を駆使することで、候補分子の絞り込みを行っている。第二章ではこれらの解析を総合的に俯瞰することで、ナトリウム保持に関与し血圧調節にも重要な働きを持つ *Ptger1* 遺伝子のメチル化変化や発現変動が重要であるという仮説を提唱している。第三章ではさらに、経時的な検討を行い、胎児期低タンパク質食暴露により出生直後から若年期にかけて腎臓中 *Ptger1* 遺伝子内が高メチル化状態であることを見出し、胎児期環境に起因したエピジェネティックな変化が出生後も維持されていることを裏付けている。

第四章と第五章では、出生後の栄養介入による再プログラミングの可能性の探索を行っている。特に第四章では、前章で見出した胎児期低栄養に起因した血圧調節遺伝子の DNA メチル化変動が、離乳後の仔ラットのタンパク質摂取量の違いにより再プログラミングされる可能性があることを見出している。この結果は、胎児期に刻印された疾患リスクに繋がる負の影響を、出生後の仔ラットの食環境により制御できるという新たな可能性を示唆するものである。一方、第五章では、第四章で見出した特定の遺伝子以外に、離乳後の仔ラットのタンパク質摂取量の違いにより DNA メチル化状態がどのような影響を受けているのかを網羅的な解析により探索している。そして、出生後の低タンパク質食または高タンパク質食の摂取により、それぞれ約 1000 か所以上もの部位が再プログラミングされる可能性があることを提示している。

第六章では、食塩感受性が亢進した成獣仔ラットに関する情報の蓄積を行っている。先行研究で見出された血圧調節に重要な AT2R タンパク質の発現変動に DNA メチル化変動が関与していると予測して解析を行っており、AT2R プロモーター領域の低メチル化が AT2R タンパク質発現を負に制御しており、疾患発症時の新たなエピジェネティックターゲットになりうることを提示している。

第七章では、総合討論として、研究のまとめや今後の展望について議論を行っている。

以上、本論文は胎児期低タンパク質食暴露が食塩感受性高血圧発症リスクを高めることに対して、潜在的な分子機構の解明に取り組み、さらに子の食介入によりその潜在的な機構へ干渉し再プログラミングできる可能性があることを提示したものである。これは、この疾患に対する予防戦略を構築していくために重要な新知見や着眼点であり、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。