



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the role of gut microbiota and intestinal environment in adipose tissue development in preweaning mice
Author(s)	塚田, 杏樹
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第16948号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16948
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99793
Type	doctoral thesis
File Information	Anju_Tsukada_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：塚 田 杏 樹

審査委員

主査	教授	森 松 正 美
副査	教授	岡 松 優 子
副査	准教授	山 口 聡 一 郎
副査	講師	房 知 輝

学位論文題名

Study on the role of gut microbiota and intestinal environment

in adipose tissue development in preweaning mice

（乳子期マウスの脂肪組織発達における

腸内細菌および腸内環境の役割に関する研究）

近年、糖尿病、高脂血症、心血管疾患などの代謝性疾患の有病率は世界的に増加しており、喫緊に対応すべき重要な社会課題となっている。これらの代謝性疾患の最大のリスクファクターである肥満症に対し、エネルギー消費の側面からの治療戦略として、熱産生脂肪細胞が注目を集めている。交感神経性刺激に応じて白色脂肪組織（WAT）中に誘導されるベージュ脂肪細胞は、熱産生によるエネルギー消費量の増加に加え、アディポカインやエクソソームの分泌を介して全身の糖・脂質代謝を改善することが知られている。さらにヒトにおいては、ベージュ脂肪細胞が主要なタイプの熱産生脂肪細胞であることから、その誘導機構の解明が求められている。興味深いことに、マウスでは生後初期（乳子期）の WAT の形成過程において、ベージュ脂肪細胞が一過性に出現する。この現象は交感神経に依存しないことが報告されているものの、出現の分子機構はほとんど明らかになっていない。そこで本研究では、乳子期マウスにおけるベージュ脂肪細胞出現のメカニズムを解明することを目的とし、肥満予防戦略に資する新たな知見を提供することを目指した。

第一章では、乳子期マウスにおけるベージュ脂肪細胞の出現と腸内細菌叢形成との関連を検討した。出生後 7 日齢から 32 日齢まで 5 日ごとに組織を採取し、WAT および腸内細菌叢の発達過程を解析した。WAT において、ベージュ脂肪細胞マーカーである脱共役タンパク質 1（UCP1）の発現は生後に出現し、徐々に増加して 17 日齢でピークに達した後、離乳とともに消失した。一方、腸内細菌叢は生後に徐々に形成され、離乳後に大きな構成変化を示した。腸内細菌の役割を検証するため、

母マウスに抗生物質を投与して子マウスの腸内細菌形成を阻害したところ（抗生剤群）、*Ucp1* の mRNA およびタンパク質量が有意に低下し、組織学的にも多房性脂肪滴を含む脂肪細胞の減少が確認された。さらに、母マウスへの高脂肪食給餌により、子マウスの腸内細菌叢構成が変化し、WAT におけるベージュ脂肪細胞量が減少した。これらの子マウスの腸内細菌叢を、抗生剤群に移植すると、通常マウスの腸内細菌の移植に比べて、ベージュ脂肪細胞量が減少した。以上により、腸内細菌叢の形成阻害や構成改変は、乳子期におけるベージュ脂肪細胞の出現を抑制することが示され、乳子期の脂肪組織発達に腸内細菌叢形成が必須であることが明らかになった。

第二章では、腸内細菌由来シグナル分子に着目し、ベージュ脂肪細胞誘導の分子機構を解析した。腸内細菌により生成される二次胆汁酸がベージュ脂肪細胞誘導に関与する可能性が示唆されていることから、子マウス血清中の胆汁酸プロファイルを解析したところ、母マウスへの抗生剤投与および高脂肪食給餌のいずれにおいても二次胆汁酸量が低下していた。胆汁酸受容体 Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5) 欠損マウスを i-GONAD 法により作製して解析したが、ベージュ脂肪細胞量に有意な変化は認められず、胆汁酸-TGR5 シグナルの寄与は限定的であると考えられた。一方、授乳期後半のみの抗生剤投与でもベージュ脂肪細胞量が有意に低下したため、この条件で回腸および結腸の RNA-seq 解析を行った。その結果、胆汁酸受容体 Farnesoid X Receptor (FXR) シグナルに関連する代謝経路の変動が認められたが、FXR 拮抗薬投与による影響はみられなかった。また、抗生剤投与により短鎖脂肪酸量は低下したものの、G タンパク質共役型受容体 (GPR) 43 および GPR41 欠損マウスではベージュ脂肪細胞量に変化はなく、短鎖脂肪酸-GPR43/41 経路も必須ではないと考えられた。

以上、本研究では、マウス乳子期の WAT におけるベージュ脂肪細胞の誘導に、腸内細菌叢の形成が必須であることを示し、脂肪組織発達における腸内細菌叢の新たな役割を明らかにした。詳細な分子機構を特定するには至らなかったものの、関与が示唆されている胆汁酸および短鎖脂肪酸について、それぞれの受容体欠損マウスを作出・解析することで、これらのシグナルが乳子期のベージュ脂肪細胞誘導に必須ではないことを明確に示した。これらの知見は、従来の交感神経性経路とは異なる新たなベージュ脂肪細胞誘導機構の存在を示し、その分子機序解明に向けた基盤となるものであり、将来的な肥満治療法の開発に貢献することが期待される。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者塚田杏樹氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。