

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1606 号

Effects of insulin-like growth factor-I in intrauterine growth-restricted neonatal rats

(子宮内胎児発育不全モデルラットにおける IGF-I 補充療法が与える影響)

池田 奈帆 (いけだ なほ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

子宮内発育不全 (IUGR) 児は、神経学的予後及び成長発達予後が不良であるだけでなく、将来の生活習慣病にまで影響することが指摘されている。IGF-I (insulin-like growth factor I) は生後早期の主要な成長因子であり、近年では中枢神経発達やインスリン抵抗性に影響を及ぼすことが注目されている。遺伝子組み換えヒト IGF-I 補充療法の可能性について動物実験モデルを用いた検討を行った。

妊娠 19 日目の SD ラットに対し吸入麻酔下で両側子宮動静脈を結紮する IUGR モデルを使用した。その後自然経膈分娩で出産させ、以下の 3 群に分類した。IUGR/IGF 群：IUGR ラットに生後 7 日から 13 日に recombinant human (rh) IGF-I (2mg/kg) を投与 (n=16)。IUGR/PSS 群：IUGR ラットに生後 7 日から 13 日に生食 (0.1ml) を投与 (n=16)。Control 群：偽手術を施行したコントロールラットに生後 7 日から 13 日に生食 (0.1ml) を投与 (n=16)。生後 3 日及び生後 25 日の解剖時に体重測定を行い、生後 25 日に血清中の IGF-I、IGFBP3、IGFBP5 を ELISA で測定し、また肝臓、脳における IGF-I、IGF-IR、IGFBP3、IGFBP5 発現を real time PCR 及び免疫染色で測定した。統計は SPSS による ANOVA 検定を用いた。

生後 3 日及び生後 25 日の平均体重において IUGR/IGF と IUGR/PSS は control に対し有意に低値であり ($p < 0.01$)、血清 IGF-I 値も IUGR/IGF と IUGR/PSS は control に対して有意に低値であった ($p < 0.01$)。また、生後 3 日、25 日の体重は IUGR/IGF と IUGR/PSS において有意差を認めなかった。脳重量は 3 群間で有意差を認めなかった。IUGR/IGF、IUGR/PSS において肝臓 IGF-IR は control に対し有意に低値であった。一方で IUGR/IGF は IUGR/PSS、control に対して肝臓における IGFBP3 mRNA 発現の有意な増加を認めた ($p < 0.01$)。脳における IGFs は 3 群間で有意差を認めなかった。

IUGR における rhIGF-I 投与が及ぼす影響について検討した。IUGR ラットでは生後 25 日においても体重が catch-up しておらず、血清 IGF-I 及び肝臓の IGF-IR 発現の低下が原因と考えられた。また、血清 IGF-I 低下がある一方で、肝臓 IGF-I mRNA 発現量は control と差を認めなかったことから、生後 25 日は出生前の子宮動脈結紮=胎盤血流遮断による影響からの回復過程にあると考えられた。一方、IUGR ラットに対する 2mg/kg の rhIGF-I 投与により肝臓の IGFBP3 産生は増加し、これまでの報告と矛盾しない結果が得られた。しかし、肝臓の IGF-I、IGF-IR、IGFBP5 発現に対する影響や、体重の catch-up 効果も認めなかったことから、今後 rhIGF-I の臨床応用に向けて、至適投与量や期間についてさらなる検討が必要と考えられた。