

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、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について検討している。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 : 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 : IUGR ラットに生後 7 日から 13 日に生食 (0.1ml) を投与 (n=16)。Control : 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った。生後 3 日の平均体重において IUGR/IGF、IUGR/PSS は control 対し有意に低値であり ($p < 0.01$)、生後 25 日の体重において IUGR/IGF、IUGR/PSS は control に対し有意に低値であり ($p < 0.01$)、ELISA による血清 IGF-I 値も IUGR/IGF、IUGR/PSS が control に対して有意に低値であった。また、生後 3 日、25 日の体重及び脳重量において IUGR/IGF、IUGR/PSS は有意差を認めなかった。一方で、肝臓における IGFBP3 mRNA 発現は IUGR/IGF は IUGR/PSS、control に対し有意に高値であった ($p < 0.01$)。IUGR ラットにおいて、2mg/kg の rhIGF-I 投与による体重及び脳重量の catch-up 効果は認められなかったが、肝臓での IGFBP3 産生増加に影響を及ぼしている可能性が考えられた。今後 rhIGF-I 投与の臨床応用に向けて至適投与量や期間を検討する必要があると考えられた。

本論文は臨床応用を目標とした研究であり、IUGR ラットにおける rhIGF-I 投与の影響について、各臓器での IGFs 発現を mRNA レベルで検討している大変貴重な報告である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。