

Effects of IGF-I during early postnatal period in intrauterine growth-restricted rats

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2015-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 池田, 奈帆 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001703

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	池田 奈帆
論文題目	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)		

(論文内容の要約) (1000字~1500字)

【目的】

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 (rh) 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。

【方法】

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。

【結果】

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 Controls 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。

【考察】

IUGR に伴う small for gestational age (SGA) 児は出生時の血清 IGF-I 値が低値であると報告されている。SGA 児のうち 10% が catch up growth が認められずに低身長で成人に至るため、治療オプションとして 3 歳以降の児に対し growth hormone 治療が行われている。しかし、中枢神経発達に重要な新生児期、乳児期に受けられる薬物治療はない。一方で rhIGF-I はインスリン受容体異常症や成長ホルモン抵抗性小人に対する治療薬であり、欧米の動物実験モデルにおける rhIGF-I 投与が成長に効果があるだけでなく、内因性の IGF-I 産生増加、インスリン感受性の改善及び神経保護作用などが報告されている。さらにヒト早産児に対する rhIGF-I 投与が血中 IGF-I 値を上昇されるとの pilot study も報告されている。このことから IUGR 児に rhIGF-I を投与することで、成長発達予後を改善するだけでなく、メタボリックシンドローム発症予防につながる治療となる可能性が考えられた。これを受けて IUGR における rhIGF-I 投与が与える影響について検討した。

本検討では 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。