

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2350 号

Influence of skeletal muscle insulin resistance in a novel fetal growth restriction model

新規胎児発育不全モデルにおける骨格筋インスリン抵抗性への影響

時田 万英 (ときた かずひで)

博士 (医学)

論文内容の要旨

胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) を伴い出生した児では、成人期の生活習慣病発症リスクが高いことが知られている。骨格筋はインスリンが作用する主要な臓器で、2 型糖尿病や生活習慣病の進行に関与する。そこで、FGR となる特異な環境が胎児骨格筋のインスリンシグナル伝達異常を引き起こし、将来のインスリン抵抗性の要因になると仮説を立て、北瀬らが報告した新規胎盤血流低下 FGR ラットモデル (Front Cell Neurosci, 2020) を用いた動物実験を行った。

妊娠 17 日目の Sprague-Dawley ラットの両側子宮動脈に Ameroid constrictors (AC) を装着し、FGR モデルを作成した。AC は、外壁にチタンを有し、内部にドーナツ状の内腔を有するカゼインで構成されており、水分を吸収することで内腔を特定の大きさに縮小するデバイスである。Sham 手術を実施した妊娠ラットから出生した仔ラットを対照群とした。生後 4 週毎に仔ラットの体重を測定し、生後 8 週と 12 週に経口糖負荷試験 (OGTT) を行った。生後 12 週 (若年成人期) に解剖を行い、下肢の骨格筋を摘出して RT-PCR とウェスタンブロッティングによりインスリンシグナル伝達経路分子を解析し、両群間で比較検討した。

FGR 群の体重は対照群と比べて出生時と生後 4 週で有意 ($p < 0.05$) に低く、8 週と 12 週では有意差がなかった。OGTT では、FGR 群で血糖値の曲線下増分面積 (iAUC) が 8 週と 12 週、インスリン値の iAUC が 12 週で対照群に比べて有意に高値であった。骨格筋の RT-PCR 解析では、FGR 群においてヒラメ筋の *GLUT4* の発現が有意に低下していた。ウェスタンブロッティングでは、FGR 群においてヒラメ筋の *GLUT4* の発現が有意に低下していた。

これらの結果より、AC 装着で作成した胎盤血流低下 FGR ラットでは体重差のない若年成人期に血糖降下能力と骨格筋の一部にインスリンシグナル因子発現の低下を認めた。FGR では肥満を伴わない壮年期以前からインスリン抵抗性をきたしている可能性が示唆された。