

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）

論文審査結果の要旨

本論文は、アミロイドコンストラクターを用いた胎盤血流低下による新規胎児発育不全（FGR）モデルラットにおける骨格筋インスリン抵抗性を明らかにした初めての報告である。胎盤血流低下により出生体重が低下した FGR 群の体重推移は、ヒトでは若年成人期となる生後 12 週まで対照群と同等であったが、生後 8 週と 12 週に実施した OGTT の結果より、FGR ラットでは肥満を伴わずとも血糖降下能力低下とインスリン抵抗性を呈していることを明らかにした。また、下肢骨格筋をヒラメ筋、腓腹筋、足底筋に分けて解析し、FGR 群のヒラメ筋において、RT-PCR ではインスリンシグナル因子である *GLUT4* の mRNA 発現が有意に低下し、Western blot 法による蛋白定量では *GLUT4* の発現が有意に低下していた。本検討は、胎盤血流低下 FGR ラットモデルにおいて、一部の骨格筋インスリンシグナル因子発現の低下のメカニズムを明らかにし、肥満を伴わない若年成人期からインスリン抵抗性をきたすことを示した。本邦では諸外国に比べて FGR を伴う低出生体重児が多いことが問題となっているが、FGR の影響は長期に残存し、非（前）肥満の時期から 2 型糖尿病のリスクファクターとなる可能性があり、適切な時期の評価と介入が臨床的に重要であることを示唆した意義ある論文である。

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。