

Maternal protein restriction inhibits skeletal muscle insulin signaling and insulin resistance in young adult rats

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 栗田, 健太郎 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002793

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2506 号

Skeletal muscle insulin resistance in protein restricted FGR rat model

妊娠中の蛋白制限による FGR ラットモデルにおけるインスリン抵抗性の検討

栗田 健太郎 (あわた けんたろう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

不良な子宮内環境により胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) を伴って出生した児は、将来の生活習慣病発症リスクとなることは developmental origins of health and disease (DOHaD) として知られている。インスリン抵抗性は生活習慣病の重要な背景メカニズムであり、骨格筋はインスリンが作用する主要臓器でグルコース消費も最大である。また近年は遺伝子のエピジェネティック制御が注目され DOHaD への関与も報告されている。そこで、FGR による将来のインスリン抵抗性にエピジェネティック制御が関与していると仮説を立て、蛋白制限 FGR ラットモデルを用いた研究を行った。妊娠 Sprague-Dawley ラットに、蛋白量を 7% に制限した餌を妊娠 1 日目から分娩まで摂取させ、蛋白制限 FGR モデルを作製した。対照群には 21% 蛋白量の通常餌を与えた。出生した仔ラットに対して、生後 8 週、12 週に OGTT とインスリン負荷試験を行った。また、生後 12 週に解剖を行い、下肢骨格筋 (ヒラメ筋、腓腹筋、足底筋) のインスリンシグナル因子 (GLUT4、IRS-1、PI3K、Akt2) について RT-PCR と Western blot による解析を行った。さらに、骨格筋より抽出したゲノム DNA について *GLUT4*、*IRS-1* 遺伝子の CpG サイトのメチル化を解析した。FGR ラット群 (n = 6) の平均出生体重 (4.39g) は対照群 (n = 6) (6.33g) に比べて有意 (p < 0.05) に小さく、生後 12 週の時点で体重の有意差はなくなった。生後 8 週と 12 週の OGTT とインスリン負荷試験では、FGR 群で対照群に比べてインスリン抵抗性を示した。骨格筋の RT-PCR 解析では、FGR 群でヒラメ筋と腓腹筋の *PI3K*、腓腹筋と足底筋の *Akt2*、足底筋の *GLUT4* の発現が FGR 群で有意に低値であった。しかし *GLUT4* と *IRS-1* のメチル化解析では、両群間に有意差はみられなかった。以上の結果より、妊娠中蛋白制限 FGR モデルにおける若年成人期でのインスリン抵抗性と下肢骨格筋インスリンシグナル因子の発現低下を示したが、インスリンシグナル因子発現低下について DNA メチル化の関与は証明できなかった。