

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、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のリスクが高くなるという developmental origins of health and disease (DOHaD) 仮説に関して、妊娠中の蛋白制限による FGR モデルラットを用いて検討を行い、インスリン感受性、下肢骨格筋のインスリンシグナル経路分子の発現、DNA メチル化の影響を解析した。蛋白制限により出生体重が低下した FGR 群 (n=6) の体重推移は、生後 8 週まで対照群 (n=6) より有意に軽かったが、生後 12 週では有意差はなかった。生後 8 週と 12 週に実施した OGTT とインスリン負荷試験の結果より、FGR ラットでは耐糖能低下とインスリン抵抗性を呈していた。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、RT-PCR では FGR 群のヒラメ筋において *PI3K* の、腓腹筋において *Akt2* と *PI3K* の、足底筋において *Akt2* と *GLUT4* の mRNA 発現が有意に低下していた。さらに足底筋から抽出したゲノム DNA について *GLUT4*、*IRS1* 遺伝子の CpG サイトのメチル化を検討したが、有意差は見られなかった。本邦では妊婦の不十分な栄養摂取と FGR 児の増加が問題となっているが、本論文は、FGR により一部の骨格筋インスリンシグナル因子発現の低下を示し、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。FGR の影響は長期に残存し、非肥満の時期から 2 型糖尿病の発症リスク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。