

# 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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002793">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002793</a>

## 論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	栗田 健太郎
論文題名	Maternal protein restriction inhibits skeletal muscle insulin signaling and insulin resistance in young adult rats		
	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		

### 論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 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がdevelopmental origins of health and disease (DOHaD) として知られる。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へのエピジェネティック制御の関与を検討するため、蛋白制限FGRラットモデルを用いた研究を行った。

【方法】 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(n=6)を作成した。対照群(n=6)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。また、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。

【結果】 FGRラット群の平均出生体重(4.39g)は対照群(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。

【考察】 これまで2型糖尿病などの生活習慣病は不適切な生活習慣や肥満、遺伝的要因の影響が大きいと考えられてきた。しかし近年では、不良な子宮内環境と将来のインスリン抵抗性との関連が注目されている。本研究でも妊娠中蛋白制限FGRモデルにおいて、若年成人期にインスリン抵抗性を呈し、下肢骨格筋インスリンシグナル因子の発現低下を認めた。また、近年ではDOHaDへのDNAメチル化等のエピジェネティクス制御の関与の報告も複数あるが、本研究では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。