

蛋白制限による胎児発育不全モデルを用いた骨格筋 インスリン抵抗性についての検討

| | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 日本DOHaD学会 公開日: 2022-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 東海林, 宏道, 荒井, 美輝, Santosa, Irena, 栗田, 健太郎, 時田, 万英, 清水, 俊明 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00003998 |

第 10 回日本 DOHaD 学会

<一般口演 2>

蛋白制限による胎児発育不全モデルを用いた骨格筋インスリン抵抗性についての検討

1 順天堂大学大学院小児思春期発達・病態学、2 順天堂大学小児科

東海林 宏道

荒井美輝 1、Irena Santosa1、栗田健太郎 1、時田万英 2、清水俊明 1

【背景】 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。

【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 モデルを作成した。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 により解析を行った。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。

【結語】 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。しかし、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。