

論文の内容の要旨

氏名：片山大地

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：A Non-Obese Hyperglycemic Mouse Model that Develops after Birth with Low Birthweight
(低出生体重-非肥満型高血糖発症マウスモデル)

背景：低出生体重で出生した一部の児は著明な肥満を伴わずに糖尿病を発症するが、そのような動物モデルはまだ確立していない。

目的：本研究の目的は子宮内虚血を用いた低出生体重-非肥満型高血糖発症マウスモデルを開発し、高血糖発症機序を解明することである。

方法：動物実験倫理委員会の承認を得て、妊娠マウスを妊娠 16.5 日に両側子宮動脈の血流を 15 分間遮断した虚血群 (I) とコントロール群 (C) に分類した。出生後に I 群と C 群の雌の新生仔を、4 週齢で離乳し、8 週齢まで普通食で飼育した (各群: n = 7)。8 週齢で 12 時間絶食後、体組成の測定を行い、心臓から採血し、肝臓を摘出した。雌の空腹時血糖値、血清インスリン濃度(immunoreactive insulin: IRI)、インスリン抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-R)、体組成 (脂肪量、除脂肪量)、血清コレステロール濃度、中性脂肪を 2 群間で比較した (各群 n=7)。また、摘出した肝臓のメタボローム解析を施行した (各群 n=3)。

結果：出生体重の平均値は I 群 1.5g、C 群 1.8g と子宮内虚血によって低出生体重仔が産まれた ($p < 0.05$)。その後も I 群は低体重で推移し、8 週齢でも平均体重 I 群 35.5g、C 群 40.2g と I 群は低体重のまま推移した ($p < 0.05$)。8 週齢の平均空腹時血糖値は、C 群と比較して I 群で有意に高かった (I 群 196.9 vs C 群 75.0mg/dL, $p < 0.01$)。IRI および HOMA-R の平均値は、C 群(1.4 μ IU/m, 0.3)と比較して、I 群(3.9 μ IU/mL, 1.9)で有意に高かった(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)。I 群および C 群の平均脂肪重量(I 群 16.6 vs C 群 17.7g)の間に有意差はなかった($p = 0.95$)。一方、平均除脂肪量は、C 群よりも I 群で有意に低かった (I 群 19.1 vs C 群 22.6g, $p < 0.05$)。総コレステロール、LDL(low density lipoprotein)コレステロール、VLDL(very low density lipoprotein)コレステロール、および HDL(high density lipoprotein)コレステロールの平均値は I 群でそれぞれ 104.4mg/dL、15.5mg/dL、10.7mg/dL、77.6mg/dL、C 群で 99.3mg/dL、16.5mg/dL、8.2mg/dL、74.3mg/dL でありいずれも 2 群間で有意差はなかった。中性脂肪は C 群(37.3mg/dL) よりも I 群(88.1mg/dL) で有意に高かった ($p < 0.05$)。肝臓のメタボローム解析では、TCA 回路の中間代謝産物であるリンゴ酸、フマル酸は C 群よりも I 群で有意に高く(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.001$)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(nicotinamide adenine dinucleotide: NAD⁺)およびアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate: ATP)は、C 群よりも I 群において有意に低かった (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.05$)。一方、乳酸は C 群よりも I 群で有意に高かった($p < 0.01$)。この結果からミトコンドリア機能低下の存在が示唆された。また、代表的な酸化ストレスマーカーである 3-インドキシル硫酸、システイン、および S アデノシルメチオニンは I 群で C 群よりも有意に高かった(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.05$, $p < 0.01$)。

結論：子宮内虚血によって低出生体重で出生し、成獣期に非肥満型高血糖を発症するマウスモデルを開発した。高血糖発症の機序は、ミトコンドリア機能異常によるインスリン抵抗性が考えられた。