

論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：(主査) 教授 石原寿光

(副査) 教授 中山智祥 教授 榎島 誠

教授 松本太郎

従来から低出生体重児が、成人後に糖尿病等の生活習慣病を発症する頻度が高い傾向が報告され、DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説として、知られている。本論文は、そのメカニズムを解明するためのモデルマウスの作製を報告するものである。

片山大地氏は、妊娠 16.5 日の母親マウスにおいて腹部を切開し、子宮動脈を含む子宮組織を体外に露出し、クリップにより子宮動脈を 15 分間阻血した。血流再開後、腹部に子宮組織を戻し、妊娠を継続させ、仔マウスを得た。対照実験として、子宮組織を体外に露出するがクリッピングを行わない妊娠マウスを作成し、仔マウスを得た。クリッピングした母親マウスから出生したマウス (Ischemia mice: I 群マウス) は、対照実験で得られた仔マウス (Control mice: C 群マウス) に比べ有意に出生体重が低く、8 週齢まで低体重が継続し、体組成計測において、除脂肪体重の低下を伴っていた。8 週齢における空腹時血糖が I 群マウスで 196.9 mg/dL と 75 mg/dL の C 群マウスより有意に高かった。血清インスリンは I 群マウスの方が有意に高く、血糖上昇はインスリン分泌の低下よりは、インスリン抵抗性の亢進であると考察された。この仮説に基づき、インスリン効果組織の代表である肝臓での糖代謝の変化を解析するために、肝臓組織抽出物のメタボローム解析を行った。その結果、I 群マウスの肝臓では、ATP 量の低下を含め、ミトコンドリア機能の障害が推察された。

これらの成績から、片山氏は、子宮動脈を結紮して短時間阻血させた子宮から出生したマウスは成長後糖尿病を発症する低出生体重マウスであり、ヒトにおける同様の現象のモデルとなると考えられ、またそのメカニズムの一部に、ミトコンドリア機能障害が関与する可能性を示した。

これらの結果は、低出生体重と成長後の生活習慣病発症のメカニズムを解析する上で、重要な新規成果である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 5 年 2 月 22 日