

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 甲 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 JABARY Mahboba Jan

論 文 題 目

Fetal growth restriction followed by early catch-up growth impairs
pancreatic islet morphology in male rats

(雄のラットでは胎児発育不全に早期成長キャッチアップが続くと
膵島の形態を障害する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 有馬 寛
名古屋大学教授

委員 木村 宏
名古屋大学教授

委員 内田 広夫
名古屋大学教授

指導教授 高橋 義行

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

本研究では、胎児発育不全 (FGR) および出生後の急速なキャッチアップ成長が耐糖能および膵島形態に及ぼす影響につき、アメロイド収縮器 (AC) による FGR ラットモデルでの検討がなされた。出生後 4 日目 (P4) に、偽薬群および FGR 群の仔ラットを、急速な体重増加が誘導される高栄養 (GN) 群と、低体重が維持される低栄養 (PN) 群のいずれかに振り分けた。

FGR-GN 群、FGR-PN 群ともに、ラットは IPGTT (腹腔内ブドウ糖負荷試験) において耐糖能異常を呈した。また、雄ラットでは、FGR-GN 群が高トリグリセリド血症を発症した。

免疫組織化学的評価では、雄の FGR-GN 群の膵島は形態異常と線維化を呈した。雌ラットにおいても、膵島は FGR-GN 群でわずかに形態異常を認めた。

膵臓の網羅的タンパク質解析では、FGR と栄養の状態により、細胞外関連タンパク質の発現が変化することが示された。雄ラットでは、細胞骨格や細胞接着に関連するタンパク質の発現は、栄養状態に関係なく、FGR によって制御された。また、高栄養により、FGR の細胞接着関連タンパク質の発現は著しく悪化した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 最近の研究により、男性の性別が 2 型糖尿病のリスクファクターであることが示されている。メタボリックシンドロームの構成要素 (耐糖能異常、高血圧、高トリグリセリド血症、2 型糖尿病) は、女性よりも男性に多いことが疫学調査により明らかにされている。本研究では、ホルモンの影響は評価されていないが、これらの知見からは男性ホルモンと女性ホルモンの違いは、耐糖能や膵島の形態に対する FGR の効果に影響を与える可能性があると考えられる。
2. 雄の FGR-GN 群 では、膵島が線維化しているため、インスリン陽性領域が大きくなっている。さらに膵島は線維化した組織により散在し、異形化したことが示された。インスリン陽性面積と膵臓総面積は Cellsens ソフトウェアで評価された。
3. インスリン感受性は本研究では評価されていない。一方、耐糖能異常と膵島の形態変化の原因となるタンパク質の調節異常のメカニズムを解明するために、耐糖能とプロテオミクスを評価した。
4. 臨床研究において、ほとんどの FGR 児は生後数ヶ月で急速に体重が増加するが、一部の FGR 児はそうでないことが報告されている。今回の FGR ラットモデルは FGR 児が経験する体重増加が模倣されており、臨床に則すると考えられる。

本研究は、FGR や出生後の成長と耐糖能との関連につき、重要な知見を提供した。

以上、適正な議論がなされたことにより、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|--|-----------------------|---|----------------------|--------------------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 | 号 | 氏 名 | JABARY Mahboba Jan |
| 試験担当者 | 主査 有馬 寛 | | 副査 ₁ 木村 宏 | |
| | 副査 ₂ 内田 広夫 | | 指導教授 高橋 義行 | |
| (試験の結果の要旨) | | | | |
| <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 性差の理由は？ホルモンの違いが影響しているか2. 雄FGR-GN群でインスリン陽性領域が大きいのはなぜか3. インスリン感受性に違いはあるか4. 作成したモデルは臨床にどのように則しているか <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> | | | | |