

令和 3年 2月

奈良井哲 学位論文審査要旨

主 査 花 木 啓 一
副主査 難 波 栄 二
同 難 波 範 行

主論文

Cord blood from SGA preterm infants exhibits increased GLUT4 mRNA expression

(SGA早産児の臍帯血はGLUT4 mRNA発現増加を呈する)

(著者：奈良井哲、鞆嶋有紀、藤本正伸、三浦真澄、足立香織、難波栄二、難波範行)

令和 3年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. Recurrent erythema nodosum in a child with a *SHOC2* gene mutation

(*SHOC2*遺伝子変異をもつ児の反復性結節性紅斑)

(著者：岡崎哲也、斎藤義朗、杉田和成、野坂加苗、大野光洋、平岡弓枝、笠城典子、
恵比木満喬、奈良井哲、鞆嶋有紀、高野周一、甲斐正親、足立香織、山元修、
難波栄二、前垣義弘)

平成31年 Yonago Acta Medica 62巻 159頁～162頁

学 位 論 文 要 旨

Cord blood from SGA preterm infants exhibits increased GLUT4 mRNA expression (SGA早産児の臍帯血はGLUT4 mRNA発現増加を呈する)

正期産児のうち、在胎週数に比較して体格が小さいSmall-for-Gestational age (SGA) 児は、標準体格であるAppropriate-for-Gestational age (AGA) 児に比較して、成長障害と糖代謝異常のリスクがあると報告されている。また一方で、早産児は出生時の体格を問わず、SGA正期産児と類似した糖代謝の問題を抱えると言われている。しかしそれらの病態は不明のままである。

以前、私たちは正期産児の臍帯血を用いてインスリン/IGF-1シグナル伝達系のmRNA発現を解析し、*IRS2* mRNA発現がAGA正期産児よりSGA正期産児で有意に増加していることを示した。今回、SGA早産児にも同様のメカニズムが存在するかどうかを検討した。

方 法

今回、2018年6月～2019年7月に当院で出生した早産児を対象とした。出生前後に保護者に研究内容を説明し、同意を得られた場合に臍帯血を採取した。以下の基準に該当した児は除外された（生後5分のアプガースコア5点未満の児、先天性疾患・奇形および遺伝性疾患を持つ児、妊娠糖尿病または糖尿病合併妊娠の母から出生した児）。採取された臍帯血を用いて *IGF1R*、*INSR*、*IRS1*、*IRS2* mRNA および *SLC2A4* mRNA (GLUT4をコードする。以下、GLUT4 mRNA) の定量的RT-PCR解析を行い、また、血糖、血清インスリン、血清Cペプチド、血清IGF-1の生化学検査も行い、AGA早産児とSGA早産児間の比較を行った。統計学的解析には統計ソフトEZRを用いた。なお、本研究は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：17A056）。

結 果

今回の研究期間中に早産児87人が出生した。うち、除外基準に該当した児および保護者の同意を得られなかった児28人が除かれた。更に9人は臍帯血の量が不足した。50人から臍帯血を採取したが、不適切な検体処理のため2人分が除外され、また、別の7人は出生後に初めて先天性疾患を指摘され除外された。最終的に41人（AGA早産児34人、SGA早産児7人。在胎週数29週～36週）が参加した。SGA早産児とAGA早産児の血糖値に明らかな差を認めな

かったが、血清インスリン値はSGA早産児で低下を認めた。定量的RT—PCR解析では、*IGF1R*、*INSR*、*IRS1* mRNA発現はAGA早産児とSGA早産児間で差を認めなかった。一方で、SGA早産児は、*IRS2* mRNA発現の有意差を伴わない増加傾向と、*GLUT4* mRNA発現の有意な増加を認めた。正常血糖・低血糖およびAGA・SGAを組み合わせた4群間の比較では、*GLUT4* mRNA発現が、低血糖を呈したAGA早産児より低血糖を呈したSGA早産児で有意に増加した。

考 察

IGFおよびインスリンの血中濃度は低栄養により低下することが知られているので、今回、認められたSGA早産児における臍帯血中IGF-1およびインスリンの低値は子宮内での低栄養を反映しているものと考えられる。一方、臍帯血*INSR*および*IGF1R* mRNA発現は、正期産児・早産児とも、AGA児とSGA児の間で差を認めなかった。つまり、子宮内での低栄養に由来すると考えられる血中IGF-1およびインスリンの低値は、正期産でも早期産でも*IGF1R*、*INSR*のmRNA発現量とは関連しないことが示された。

さらに、SGA早産児はAGA早産児に比較して*GLUT4* mRNA発現量の有意な増加を示した。*GLUT4*は一般的にインスリン依存性のグルコーストランスポーターとして知られている。SGA早産児はAGA早産児よりも低い血清インスリン値を呈していたため、今回、SGA早産児に認められた*GLUT4* mRNA発現の増加はインスリン非依存性であることが示唆された。*GLUT4* mRNA発現を増加させるインスリン以外の要因として動物実験では低栄養の関与が報告されているので、今回の*GLUT4* mRNA発現増加の一因として子宮内での低栄養も候補となる。しかし、何故SGA早産児だけに*GLUT4* mRNA発現の増加が認められたのかは不明である。

今回の早産児を対象とした研究では、*IRS2* mRNAの発現量はAGA児とSGA児の間で有意差はみられず、一方で、*GLUT4* mRNA発現量はSGA児で有意な増加を示した。早産児は体格を問わずSGA正期産児と類似した糖代謝の問題を抱えるとされているが、SGA早産児については、子宮内での低栄養のみならず早産による未熟性もインスリン/IGF-1シグナル伝達系に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

結 論

今回、早産児の臍帯血中のインスリン/IGF-1シグナル伝達系のmRNA発現量を解析した。SGA早産児はAGA早産児よりも*GLUT4* mRNAの発現が増加し、SGA正期産児とは異なる病態を有する可能性がある。