

Poorly controlled diabetes during pregnancy and lactation activates the Foxo1 pathway and causes glucose intolerance in adult offspring

井口, 志洋

<https://doi.org/10.15017/4060031>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (C) The Author(s) 2019. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

(別紙様式2)

氏名	井口 志洋
論文名	Poorly controlled diabetes during pregnancy and lactation activates the Foxo1 pathway and causes glucose intolerance in adult offspring
論文調査委員	主査 九州大学 教授 笹栗 俊之 副査 九州大学 教授 加藤 聖子 副査 九州大学 教授 大賀 正一

### 論文審査の結果の要旨

妊娠中の母体糖尿病への暴露は仔の糖尿病発症の原因となるが、その機構は明らかになっていない。そこで今回、申請者らはストレプトゾトシン (STZ) 投与により作製した血糖コントロール不良の雌マウス (以下、STZマウス) の仔の表現型および分子的な異常について検討を行った。

STZマウスの仔は、妊娠中及び授乳中において母体糖尿病環境に暴露された。STZマウスの仔の体重は、出生時も成長後も対照群と比較して低かった。また、STZマウスの仔は成長後に耐糖能異常 (IGT) を示した。興味深いことに、表現型は雄の仔でより顕著であった。次に申請者らは、膵島の形態と膵β細胞関連の遺伝子発現を調べたが、明らかな違いは見られなかった。一方、肝臓のトランスクリプトーム解析でSTZマウスの雄の仔においてfork head box protein 01 (Foxo1) 経路が活性化されていることが示された。特に、糖新生の鍵となる2つの酵素、グルコース-6-ホスファターゼ触媒サブユニット (*G6pc*) とホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ 1 (*Pck1*) の遺伝子発現が増加していた。この発見と一致して、STZマウスの雄の仔の肝臓においてFoxo1のリン酸化が低下していた。これらの変化は雌の仔では見られなかった。以上より、肝臓におけるFoxo1及び糖新生の活性化が雄の仔のIGT発症に寄与している可能性が示された。

以上の成績は、この方面の研究に知見を加えた意義のあるものと考えられた。本論文についての試験では、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったところ、おおむね満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の上、試験は合格と決定した。