

氏名	金井 雄		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第	7855	号
学位授与年月	平成	28年	3月 25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Cord blood insulin-like growth factor (IGF)-1, IGF-binding proteins and adiponectin, and birth size in offspring of women with mild gestational diabetes (軽症妊娠糖尿病母体における臍帯血 IGF-1、IGFBP、adiponectin と胎児発育に関する研究)		
主査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副査	筑波大学教授	保健学博士	安梅 勅江
副査	筑波大学准教授	医学 (博士)	鈴木 浩明
副査	筑波大学准教授	医学 (博士)	小島 真奈

### 論文の内容の要旨

(目的) 妊娠糖尿病 (GDM) は、胎児発育に影響することが知られており、母体の高血糖が児に高インスリン血症を惹起し、児の体重増加を来すと考えられている。2008年のHAPO study (The Hyperglycemia Adverse Pregnancy Outcome study) によって母体の血糖値と児の出生体重及び臍帯血Cペプチドとの関連が示され、それを基に2010年に妊娠糖尿病の新基準 IADPSG (International Association of Diabetes Pregnancy Study Group) criteria が発表され、従来使用されていた JSOG (Japan Society of Obstetrics and Gynecology) criteria よりも軽度の耐糖能異常の母体が GDM と診断されるようになった。本研究では、新基準で新たに診断される軽症 GDM が胎児発育と臍帯血中のインスリン関連成長因子に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

(対象と方法) 2009年から2010年に筑波大学附属病院で妊娠分娩管理を行われ、当時の JSOG criteria で耐糖能異常なしと診断された妊婦 216 例を対象とした。多胎妊娠、妊娠高血圧、慢性疾患の罹患、胎児発育に影響を及ぼす薬剤の内服、喫煙習慣のある母体は除外した。また、35 週未満の早産児、出生後すぐに集中治療を必要とする児、重篤な先天奇形や染色体異常を有する児は除外した。対象を後方視的に IADPSG criteria による判定を行い、GDM と診断される母体 (38 例) を mild GDM (mGDM) 群とした。また、妊娠中の 50gGCT 陰性だった母体 (135 例) を normal glucose tolerance (NGT) 群とした。診療録より母体情報、妊娠分娩情報 (分娩様式、在胎週数、Apgar score、臍帯血 pH)、出生時の身体計測値な

どを収集した。臍帯血の free IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2、adiponectin を ELISA 法によって測定した。統計は SPSS を使用し、有意水準 0.05 とした。

(結果) NGT 群と mGDM 群の間で在胎週数、男女比、分娩様式、母体情報に有意な差はなかった。出生体重 (NGT vs mGDM :  $3037 \pm 391$  g vs  $3193 \pm 408$  g)、身長 ( $48.4 \pm 2.2$  cm vs  $49.4 \pm 2.3$  cm)、頭囲 ( $33.4 \pm 1.4$  cm vs  $34.0 \pm 0.9$  cm)、胸囲 ( $31.8 \pm 1.6$  cm vs  $32.5 \pm 1.4$  cm)、体重 SD ( $0.12 \pm 0.97$  vs  $0.60 \pm 0.95$ )、身長 SD ( $-0.21 \pm 0.96$  vs  $0.34 \pm 0.94$ )、頭囲 SD ( $0.14 \pm 1.01$  vs  $0.59 \pm 0.68$ ) はそれぞれ mGDM 群が有意に大きかった。巨大児 (出生体重 4,000 g 以上) の割合 (2.2 % vs 2.6 %) には差がみられなかったが、Large-for-gestational age (出生体重 90percentile 以上) 児の割合 (9.6 % vs 26.3 %) は mGDM 群で有意に高かった。低出生体重児 (出生体重 2,500g 未満) の割合 (8.1 % vs 0 %) には差がなかった。臍帯血の free IGF-1 ( $0.76 \pm 0.60$  vs  $0.82 \pm 0.63$  ng/mL)、IGFBP-1 ( $57.7 \pm 43.8$  vs  $53.0 \pm 40.6$  ng/mL)、IGFBP-2 ( $926.5 \pm 364.7$  vs  $965.9 \pm 467.9$  ng/mL)、adiponectin ( $36.9 \pm 22.7$  vs  $35.5 \pm 17.0$   $\mu$ g/mL) は両群間に有意差は認められなかった。free IGF-1 は NGT 群、GDM 群ともに出生体重 SD と正の相関を示し、IGFBP-1、IGFBP-2 は NGT 群、mGDM 群ともに出生体重 SD と有意な相関は認められなかった。adiponectin は NGT 群で正の相関を認め、mGDM 群で有意な相関は認められなかった。

(考察) 過去の報告では軽症 GDM で巨大児の増加はみられないが、出生体重 3,600g を超える児が増加することが報告されていた。本研究においても軽症 GDM によって出生体重は増加し、LGA 児の割合の増加がみられるものの、巨大児の明らかな増加は認められなかった。児の出生体重や体脂肪量に母体の肥満が影響を及ぼすことも知られており、軽症 GDM 以外の母体因子の影響がないかということについても検討を行ったが、両群に母体 BMI の差は認められず、これらの因子を含めた多変量解析においても母体の軽症 GDM の有無は出生体重 SD を規定する独立因子であることが示された。このことから軽症 GDM は胎児発育に影響を及ぼすと考えられ、新たに診断される軽症 GDM に介入を始めることによって、LGA 児の割合が減少することが期待される。IGF-IGFBP axis は胎児発育において、中心的な役割を果たすことが知られている。IGF-1 は胎児発育に最も重要なホルモンと考えられており、free IGF-1 は IGFBP が結合していない状態で血中に存在し、実際のホルモンとしての活性を示す。胎児期はインスリンが IGF-1 の分泌を促す。また、IGFBP-1 と IGFBP-2 はインスリンによって産生を抑制される。従って、母体 GDM による高血糖が児のインスリン分泌を促進し、これによって IGF-1 の増加や IGFBP の抑制が引き起こされ、その結果、出生体重が増加すると考えられる。従来 GDM における IGF や IGFBP に関する研究でもそのような結果が報告されている。本研究では free IGF-1 は出生体重 SD と正の相関を示しており、胎児発育に関連する因子であることが十分に示唆されるものの、mGDM 群と NGT 群において free IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2 に有意な差は認められず、軽症 GDM の有無による胎児発育の違いはこれらの因子で説明することはできなかった。adiponectin は成人においては体重や脂肪量と逆相関し、2 型糖尿病では低下することが知られている。胎児や新生児においても adiponectin は糖や脂肪の代謝に関わっていると考えられており、出生体重とは正の相関を示すことが多くの研究で示されている。しかし、その一方で、巨大児や LGA 児では adiponectin が低下することが報告されている。糖尿病母体児においては adiponectin が不変もしくは低下という報告がみられる。無治療の軽症 GDM に関しては、adiponectin は低下すると報告されている。本研究において、adiponectin は mGDM 群と NGT 群で差がなかったが、NGT 群で出生体重 SD と adiponectin に正の相関がみられるのに対し、mGDM 群では正の相関がみられなかった。軽症 GDM は胎児の adiponectin の産生に影響を与えるものと推測された。

## 審査の結果の要旨

(批評) IADPSG criteriaにより軽度の耐糖能異常がGDMと診断されるようになったが、軽症GDMが胎児発育に及ぼす影響についての研究は少ない。本研究では、軽症GDMから出生した児の体重や身長は、耐糖能異常のない妊婦から出生した児に比べて有意に大きかったが、臍帯血 free IGF-1、IGFBP-1、IGFBP-2、adiponectin に差は認められず、IGF-IGFBP axis や adiponectin では軽症GDMの母体から出生する児の出生時の体格の違いを説明できなかった。しかし、GDMが胎児発育に影響を与える病態を理解する上で重要な知見を報告したことは有意義な論文といえる。

平成28年1月8日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。