

(5)

氏名(生年月日)	ササキカオリ 佐々木 香 織
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第350号
学位授与の日付	平成14年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Mutations in the HNF-1α gene are not associated with glucose intolerance of offspring of diabetic mothers in Japanese (日本人糖尿病母体から出生した児の糖代謝異常に HNF-1α 遺伝子変異は関与しない)
論文審査委員	(主査) 教授 大澤真木子 (副査) 教授 高野加寿恵, 高桑 雄一

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

糖尿病母体から出生した児における糖代謝異常出現への HNF (hepatocyte nuclear factor)-1 α 遺伝子, および環境因子の関与を検討した。

〔対象および方法〕

1964~1989年に, 東京女子医科大学糖尿病センターで治療管理を受けた糖尿病母体から出生し, 1989~1999年の追跡発育発達検診を受診し, 遺伝子検索の同意が得られた134名(1型糖尿病母体出生児50名, 2型糖尿病母体出生児84名)を対象とした。対象を1998年WHO判定基準により分類し, OGTT(経口糖負荷試験)で正常型のみを示した児を正常群(N群), 糖尿病と診断された児を糖尿病群(D群), その他を境界群(B群)とした。

HNF-1 α 遺伝子はPCR直接シーケンス法で変異を検索した。背景因子として, 糖尿病家族歴, 母体環境, 児の環境因子を検討した。

〔結果〕

①1型糖尿病母体出生児ではD群1名(2%), B群12名(24%), N群37名(74%)であり, 2型糖尿病母体出生児ではD群3名(3.8%), B群31名(36.9%), N群50名(59.5%)であり, 糖尿病児の病型は全例が母の病型と一致していた。②糖代謝異常は若年で出現していた。③母を除く第2度近親者までの糖尿病

家族歴はD, B群に高頻度で認められた。④母体妊娠中平均血糖は, D>B>N群の順に高値であった。⑤HFD児, 早産児の出現頻度には差がなかった。⑥肥満度は各群間での有意差はなかった。母の妊娠前のBMIと児の最大肥満度は正相関を示した。また2型糖尿病母体出生児のうち肥満児では, 母が非肥満の群で糖代謝異常出現率が高値であった。⑦HNF-1 α 遺伝子変異は認めなかったが, 既知の遺伝子多型が非糖尿病患者における頻度に比し高率の傾向にあった。

〔考察〕

対象児は糖代謝異常を低年齢で呈し, 母は糖尿病を若年で発症していることから遺伝因子の強い関与が予想され, MODY 遺伝子を検討した。既報では若年発症糖尿病におけるHNF-1 α 変異の出現頻度は8%である。対象児では, 糖尿病を発症した4例を含めてHNF-1 α 変異を認めなかった。

妊娠中の母体平均血糖がB, D群で高値を示したことから, 児の糖代謝異常発現には子宮環境の関与の可能性が示唆された。

〔結論〕

糖尿病母体出生児の糖代謝異常にHNF-1 α 遺伝子の関与は示されなかった。妊娠中の血糖コントロールが, 児の糖代謝異常に関与する可能性が示唆され, 環境因子の重要性が再認識された。

論文審査の要旨

本研究では、1型糖尿病母体出生児、2型糖尿病母体出生児を対象とし、糖尿病母体から出生した児における糖代謝異常出現へのHNF (hepatocyte nuclear factor)-1 α 遺伝子、および環境因子の関与を検討した。対象児は糖代謝異常を低年齢で呈し、母は糖尿病を若年で発症していることから遺伝因子の強い関与が予想され、MODY 遺伝子を検討した。しかし、対象児では、糖尿病を発症した4例を含めてHNF-1 α 変異を認めなかった。多数例における検討という点で価値がある。

主論文公表誌

Mutations in the HNF-1 α gene are not associated with glucose intolerance of offspring of diabetic mothers in Japanese (日本人糖尿病母体から出生した児の糖代謝異常にHNF-1 α 遺伝子変異は関与しない)

Pediatrics International (投稿中) Kaori Sasaki, Mayumi Sanaka, Naoko Iwasaki, Yasue Omori, Yasuhiko Iwamoto, Makiko Osawa

副論文公表誌

- 1) A case of a type 1 diabetes child with a type 1 diabetes mother. (1型糖尿病の一母児例) Clin Pediatr Endocrinol 10(1):29-33 (2001) Kaori Sasaki, Mayumi Sanaka, Yasuhiko Iwamoto, Keiko Ishi-

gaki, Sachiko Kanematsu, Syuntaro Ishiba, Makiko Osawa

- 2) 膵島細胞症で膵垂全摘し13年後に糖尿病を発症した1例. 東女医大誌 70(臨増):E155-E160 (2000) 佐々木香織, 山崎公恵, 石垣景子, 立川恵美子, 中野和俊, 兼松幸子, 石場俊太郎, 大澤真木子
- 3) 熱性けいれんに及ぼすテオフィリンの影響の研究. 東女医大誌 69(11):677-687 (1999) 藤巻恭子, 柳垣 繁, 村杉寛子, 佐々木香織
- 4) ミトコンドリア脳筋症の治療—1999—. 東女医大誌 70(臨増):E10-E15 (2000) 中野和俊, 王 崇玫, 武藤順子, 田良島美佳子, 臼井紀久, 中山智博, 佐々木香織, 他5名