

(31)

氏名(生年月日)	アヅマ 東	ケイ 桂	コ 子
本 籍			
学 位 の 種 類	医学博士		
学位授与の番号	乙第740号		
学位授与の日付	昭和60年11月15日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)		
学位論文題目	NOD マウス胎仔膵に及ぼす母体糖代謝異常の影響		
論文審査員	(主査) 教授 平田 幸正 (副査) 教授 武田 佳彦, 教授 広沢弘七郎		

論 文 内 容 の 要 旨

目的

ヒト糖尿病の妊娠では、母体の血糖コントロールが不良の場合に、新生児に巨大児、呼吸障害、生下時低血糖や奇形が多いという臨床上的問題点がある。前3者は、母体高血糖により惹起された胎児の高インスリン血症が主要な要因とされている。

母体糖尿病と新生児異常の関連を知る目的で、I型糖尿病のモデル動物である Non-Obese Diabetic Mouse (以下 NOD マウス)を用い、母体の糖代謝異常が胎仔の膵発育、機能及び体重に及ぼす影響を観察した。

対象及び方法

対象は、妊娠前、妊娠中に血糖を測定した NOD マウス29匹から出生した新生仔218匹で、糖代謝異常のない ICR マウス8匹から出生した新生仔87匹を対照とした。いずれも出生直後の新生仔について検討した。

NOD マウス新生仔は、1:妊娠前後を通じて糖尿病を発症しなかった母体(妊娠前の平均血糖値 $89.6 \pm 14 \text{mg/dl}$, 妊娠中 $86.4 \pm 14 \text{mg/dl}$)から生まれた108匹, 2:妊娠中に血糖上昇を認めた母体(妊娠前の平均血糖値 $91.3 \pm 2 \text{mg/dl}$, 妊娠中 $168.7 \pm 76 \text{mg/dl}$)から生まれた55匹, 3:妊娠前から血糖上昇を認めた母体(妊娠前の平均血糖値 $120.2 \pm 35 \text{mg/dl}$, 妊娠中 $185.1 \pm 81 \text{mg/dl}$)から生まれた55匹の3群に分類し、出生時体重、膵島の組織学的成熟度、膵インスリン濃度を比較観察した。膵組織標本は、Hematoxylin-Eosin, Masson, Gomori の各染色を行ない、所安夫氏による膵分化過程模式図を用い、膵島の成熟度を判定、膵インス

リン濃度は、Davoren の法に準じてインスリンを抽出し、Radioimmunoassay で IRI を測定した。

結果

NOD マウス新生仔の出生直後の平均体重は、糖尿病未発症母体から生まれた1群: $1.54 \pm 0.17 \text{g}$, 妊娠中血糖の上昇した母体から生まれた2群: $1.40 \pm 0.16 \text{g}$, 妊娠前、妊娠中共に高血糖を示した母体から生まれた3群: $1.41 \pm 0.18 \text{g}$ と1群に比し2及び3群の新生仔体重は有意に低値であった($p < 0.001$)。なお対照の ICR マウス新生仔体重の平均は $1.72 \pm 0.26 \text{g}$ であった。

NOD マウス新生仔の膵島は、3群で最も未熟で、1群で最も成熟しており、母体糖代謝異常が高度な程、新生仔膵島成熟は遅延していた。

NOD マウス新生仔の膵インスリン濃度は、1群 $2.24 \pm 0.83 \text{u/g}$, 2群 $1.92 \pm 1.05 \text{u/g}$, 3群 $1.72 \pm 0.68 \text{u/g}$ で、1群, 2群, 3群の順に膵インスリン濃度は低下を示した。なお対照の ICR マウス新生仔膵インスリン濃度は $6.38 \pm 2.33 \text{u/g}$ であった。

考案及び結語

NOD マウスにおいては、妊娠中の母体糖代謝異常が高度な程、新生仔は低体重で、膵島の成熟も遅延し、膵インスリン濃度も低値であった。これは、コントロール不良のヒト糖尿病妊婦の新生児に巨大児が多いという所見と反する結果であった。その理由として、マウスにおいては妊娠期間が著しく短いこと、高血糖に対する児の感受性や、他のホルモンを含む胎内環境が異なることなどが考えられる。

論文審査の要旨

本論文は、ヒトのインスリン依存型糖尿病のモデル動物である NOD マウスを用い、母体の糖代謝異常が胎子の体重および膵島の発育と機能に及ぼす影響をみたものであり、学術上価値ある論文である。

主論文公表誌

NOD マウス胎仔臍に及ぼす母体糖代謝異常の影響
東京女子医科大学雑誌 第55巻 第5号
456～462頁（昭和60年5月25日発行）

副論文公表誌

- 1) 糖尿病患者の妊娠
糖尿病 27 (12) 1326～1327 (1984)
- 2) A survey of deliveries in pregnant diabetics in Japan (日本における糖尿病妊婦分娩例の実態)
International congress Series No 549
Genetic environmental interaction in Diabeter Mellitus (1981)
- 3) Usefulness of home monitoring of blood glucose in pregnant diabetics (糖尿病妊婦における血糖自己測定の有用性)
International congress Sieris No 607 Current and future therapies with insulin(1982)
- 4) 妊娠糖尿病の診断基準
糖尿病 25 (1) 69～70 (1982)
- 5) わが国における糖尿病妊婦分娩例の実態 (第2報) —1976～1980—
糖尿病 25 (5) 557～563 (1982)
- 6) 糖尿病センターで治療・管理した糖尿病妊婦89症例・109分娩・110児の臨床像
糖尿病 26 (10) 995～1002 (1983)
- 7) 糖尿病妊婦の至適体重増加量について
糖尿病 26 (7) 721～727 (1983)
- 8) 糖尿病妊婦における血糖自己測定の評価治療
65 (12) 2325～2328 (1983)
- 9) インスリン持続皮下注入法 (CSII) の臨床
b. 妊婦の糖尿病
内科 53 (2) 273～276 (1984)
- 10) 糖尿病における計画妊娠および妊娠中の euglycemia の意義
Diabetes Journal (糖尿病と代謝) 12 (2) 86～88 (1984)