

氏名	みやもと みか 宮本 美香
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第476号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	妊娠母体インスリン抵抗性の胎仔発育および仔の成長、耐糖能へおよぼす影響
学位論文審査委員	(主査) 重政 千秋 (副査) 山田 一夫 神崎 晋

## 学位論文の内容の要旨

2型糖尿病発症にはインスリン抵抗性の強い関与が示唆されている。一方、ヒトでは何らかの栄養障害をもった母親から生まれた新生児は低体重となり、インスリン分泌不全を伴い、後々に耐糖能異常を呈するという報告もある。妊娠後半期はインスリン抵抗性状態にあると推察されており、妊娠母体のインスリン抵抗性が胎児の発育や成長後の代謝に深く関与していると示唆されているが、妊娠母体のインスリン抵抗性が胎児や新生児の発育・成長にどのような影響をおよぼすかについての詳細な報告はみられていない。そこで今回ラットを用いて、実験的にインスリン抵抗性を惹起する負荷食を投与した妊娠ラットを作製し、その仔について成長、耐糖能におよぼす影響について検討を加えた。

### 方法

妊娠7日のWistarラットを用い、高果糖食（果糖68%）摂取群（Fruと略す）、高脂肪食（脂肪20%）摂取群（Fatと略す）に分けて出産までの2週間飼育した。出産後さらに授乳期の3週間に高果糖食、高脂肪食を負荷した群に分けて通常飼料摂取群（Cと略す）とあわせてFru-Fru、Fru-C、C-Fru、Fat-Fat、Fat-C、C-Fat、C-Cの7群に分けて飼育した。親ラットは分娩後3週間に経静脈的ブドウ糖負荷試験を行い、負荷0分、15分、30分に血糖値、血清インスリン濃度測定を行った。実験終了時にラットの膵臓ならびに肝臓を摘出し重量測定を行なった。仔ラットについては体重を出生時から週1回測定し、成長の評価を行い、5週齢の段階で親ラット同様に経静脈的ブドウ糖負荷試験と、実験終了時に膵臓、肝臓の摘出、重量測定を行なった。

### 結果

親ラットにおける経静脈的ブドウ糖負荷試験

血糖値は Fru-Fru群において15分値、30分値がC-C群に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。血清インスリン値は Fru-Fru群においては0分値、30分値が、Fat-Fat群においては15分値が、Fat-C群においては15分値、30分値が、C-Fat群においては30分値がC-C群に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。

### 仔ラットにおける出生時体重

妊娠時 Fru 負荷群 (Fru-Fru 群、Fru-C 群) は C-C 群に比して有意に低体重であった ( $p < 0.0001$ )。妊娠時 Fat 負荷群 (Fat-Fat 群、Fat-C 群) は C-C 群に比して有意に過体重であった ( $p < 0.0001$ )。その後の体重経過は Fru-Fru 群、Fru-C 群および C-Fru 群では C-C 群に比して低体重であった。Fat-Fat 群、C-Fat 群の体重は授乳期まで C-C 群と比べ重かったが以後は差を認めなかった。臍重量は Fru-Fru 群において C-C 群に比して有意に ( $p < 0.005$ ) 軽かった。

### 仔ラットにおける経静脈的ブドウ糖負荷試験

血糖値は、Fru-Fru 群においては 15 分値が C-C 群に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。血清インスリン値は Fat-Fat 群において 0 分値、15 分値、30 分値が、C-Fat 群においては 15 分値 30 分値が C-C 群に比して有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。また、Fat-Fat 群が C-C 群と比べて有意に 0、15、30 分の血清インスリンの総和 ( $p < 0.005$ )、0、15、30 分の血清インスリン値の総和/0、15、30 分の血糖値の総和 ( $p < 0.005$ ) が高値であった。

## 考 察

妊娠母体にインスリン抵抗性ないしは耐糖能障害を惹起することにより、胎仔の発育や出生後の成長、耐糖能に強い影響が生じることが明らかとなった。脂肪を大量に負荷されたラットはインスリン抵抗性を示し、そのような母体より生まれた仔では出生時体重が重く、5 週齢目に行ったブドウ糖負荷試験において高インスリン血症が認められた。一方、果糖を過剰に負荷されたラットでは空腹時の高インスリン血症とともにブドウ糖負荷試験における有意な血糖上昇、すなわち耐糖能障害が認められ、そのような母体から生まれた仔の出生児体重は有意に軽く、その後 5 週齢までの体重増加も著しく不良であった。また 5 週齢で行なったブドウ糖負荷試験においては負荷後の有意な血糖上昇が認められた。

## 結 論

妊娠期に食餌性の因子により惹起された母体のインスリン抵抗性は胎児の発育を促進し、また成長後において仔のインスリン抵抗性を惹起した。一方、食餌性の因子により惹起された母体の高インスリン血症ならびに引き続き生じた高血糖は胎児の発育を抑制するとともに出生後においても仔の臍形成不全を伴った成長障害と耐糖能障害をも惹起した。このことより、妊娠時の母体の栄養状態により胎児の発育が影響を受けるのみならず、出生後の成長や耐糖能に大きな影響を与えることが示唆され、妊娠母体における栄養状態の重要性が再確認された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は高果糖食、高脂肪食の摂取により母ラットに食餌性にインスリン抵抗性、耐糖能障害を誘導し、胎仔や出生後の成長、耐糖能がどのような影響を受けるかを検討したものである。妊娠期に高脂肪食負荷により惹起された母体のインスリン抵抗性は胎仔の発育を促進し、また出生後において仔のインスリン抵抗性を惹起した。一方、高果糖食負荷により惹起された母体の高インスリン血症ならびに引き続き生じた高血糖は胎仔の発育を抑制するとともに、出生後においても仔の臍形成不全を伴った成長障害や耐糖能障害を惹起した。このことより、妊娠時の母体の栄養状態は胎仔の発育に影響

を与えるのみならず、出生後の成長や耐糖能にも大きな影響を与えることが示唆され、妊娠母体における栄養状態の重要性が再確認された。糖尿病状態から生まれた仔に膵形成不全を伴う糖尿病をきたすことはそれまでの報告とは異なる結果となった。また、親のインスリン抵抗性が仔にもインスリン抵抗性を引き起こすという報告はこれまでになく、妊娠糖尿病の分野において明らかに学術水準を高めたものと認める。