

シンポジウム 2 周産期「妊娠とインスリン抵抗性」

2) 膵β細胞機能に着目した metabolic phenotype の検討

—妊娠糖尿病の病態解明をめざして—

慶應義塾大学 宮 越 敬

【目的】

インスリン感受性と膵β細胞からのインスリン分泌は、生体における糖代謝の恒常性維持において密接に関連している。一般に、インスリン分泌はインスリン感受性の変化に影響を受けるため、インスリン感受性-分泌反応は双曲線関係を示す。そのため、膵β細胞機能が同等であればインスリン感受性と分泌の積は一定と考えられる。この両者の積は Disposition index (DI) と称され、膵β細胞機能指標のひとつとして提唱されてきた。例えば、健常者に比べ2型糖尿病 (T2DM) のインスリン感受性-分泌反応曲線は左下方に移動し、DIは低値を示す。したがって、T2DMの成因としてインスリン感受性低下に加え膵β細胞機能不全 (β-cell dysfunction) の関与が指摘されている。近年、経口糖負荷試験 (OGTT) による oral DI (DI_o) が考案され、T2DMの臨床研究に広く用いられている。例えば欧米人では、DIを用いてT2DMと類似した病態を示す妊娠糖尿病 (GDM) 発症にβ-cell dysfunction が関与することが報告されている。しかしながら、我が国では、インスリン感受性と分泌とは各々独立した因子として解析されてきており、膵β細胞機能に着目したGDMの metabolic phenotype 解析は行われてこなかった。また、T2DM発症においてインスリン感受性や膵β細胞機能関連の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) が遺伝要因として報告されているが、日本人GDM例のSNPについてはいまだ検討されていない。本研究の目的は、膵β細胞機能を中心とした日本人妊婦の metabolic phenotype 解析を行うこと、さらにGDM感受性遺伝子の探索を行うことである。

【方法】

1. 日本人妊婦の metabolic phenotype 解析
対象は2004年～2009年に当院で妊娠初期および中期に各々危険因子および glucose challenge test (GCT) による GDM screening が陽性となり、OGTTを受けた日本人単胎妊婦556名である。なお、GDMの診断には日本産科婦人科学会旧基準を用い、全例当院で分娩となった。

(1) GDM群 (初期16例；中期64例) および OGTT 正常群 (初期169例；中期307例) の metabolic phenotype を肥満 (BMI $\geq$ 25) の有無で層別化して検討した。具体的には、OGTTのインスリン値 (ins) と血糖値 (BS: glu) を用いて、全身のインスリン感受性を Insulin Sensitivity Index (IS_{OGTT}) で評価した。また、インスリン分泌を the ratio of insulin area under the curve to glucose area under the curve (AUC_{ins}/glu) で算出し、DI_o として IS_{OGTT} x AUC_{ins}/glu を用いた。

(2) GDM群において、DI_o と HbA1c、食事療法中の食前および一日平均BSとの相関を検討した。また、インスリン導入例において、DI_o とインスリン総投与量 (単位/日) との関連を検討した。

(3) 分娩4～6カ月後にOGTTを受けたGDM54例 (分娩後正常型37名；境界型糖尿病 (IGT) 型14名；T2DM型3名) を対象に、妊娠中と分娩後のDI_oを比較検討した。

2. 新基準 GDM の膵β細胞機能解析

2004～2010年に妊娠初期および中期GDM screening が陽性となりOGTTを受けた妊婦711名を、新診断基準によるGDM群 (213名：1点異常94名；2点異常90名；3点異常29名) およびOGTT正常群 (498名) に再分類し、DI_oを解析し

た。

3. SNP 解析

当院で周産期管理を行い、研究への同意が得られた日本人単胎妊婦(新基準 GDM 群 54 名; 正常群 218 名)から分娩後に母体末梢血を採取した。ゲノム DNA を抽出し既報の T2DM 関連遺伝子(計 16 遺伝子)の SNP について Invader 法による genotyping および関連解析を行った。

【成績および考察】

1. 日本人妊婦の metabolic phenotype 解析

(1) 初期および中期 GDM screening 陽性例において、OGTT 正常群および GDM 群のインスリン感受性-分泌反応は双曲線関係を呈し、OGTT 正常群に比べ GDM 群の反応曲線は左下方移動を示した。肥満の有無に関係なく、OGTT 正常群に比べ GDM 群の IS_{OGTT} は低値を示した。また、OGTT 正常群と GDM 群の AUC_{ins}/glu は同等であった。OGTT 正常群に比べ GDM 群の DI_{Io} は有意に低値であり、日本人 GDM 妊婦では β -cell dysfunction のためインスリン分泌の代償性増加が得られないことが判明した。

(2) DI_{Io} は、HbA1c、食前および一日平均 BS と有意に負の相関を示した。また、 DI_{Io} はインスリン総投与量と有意に相関し、母体体重による調整後も同様の結果であった。したがって、 DI_{Io} は糖代謝異常の重症度を反映する指標と考えられた。

(3) 妊娠中と分娩後の DI_{Io} は有意に正の相関を示した。分娩後に T2DM or IGT 型と判定された症例の妊娠中 DI_{Io} は正常型に比べ有意に低値であり、GDM 診断時の DI_{Io} により分娩後の糖代謝異

常が予測可能と考えられた。また、分娩後正常型において、 DI_{Io} は妊娠中に比べ分娩後に有意に増加したが、T2DM or IGT 型では妊娠中と分娩後の DI_{Io} は同等に低値であった。したがって、分娩後正常型を示す GDM 例では妊娠時のインスリン感受性低下により一過性の β -cell dysfunction が惹起されていることが示唆された。

2. 新基準 GDM の膵 β 細胞機能解析

OGTT 正常群に比べ、新基準 GDM 群の DI_{Io} は OGTT1 点>2 点>3 点異常群の順に有意に低値を示した。旧基準同様に新基準 GDM 妊婦は β -cell dysfunction を示すこと、OGTT 異常ポイント数の増加に伴いその重症度が増すことが明らかとなった。

3. SNP 解析

解析した 16 遺伝子中 6 遺伝子の SNP は、正常群に比べ GDM 群において minor allele 頻度が高い傾向を示した。このうち 4 遺伝子はインスリン分泌に関与する遺伝子であり、膵 β 細胞関連 SNP が GDM の遺伝要因のひとつであることが示唆された。

【まとめ】

膵 β 細胞機能解析により日本人 GDM における β -cell dysfunction が明らかとなった。また、今後症例を集積することによって SNP 解析が日本人 GDM 感受性遺伝子の特定に結びつく可能性も示唆された。将来的には、GDM 既往女性において膵 β 細胞機能指標 (DI_{Io}) と SNP 解析を組み合わせた臨床遺伝情報が T2DM ハイリスク群抽出に繋がることが期待される。