

岡江寛明助教妊娠中の糖尿病治療薬の使用と児の奇形・発育・発達との関連に関する研究

目的：

近年の晩婚化と高齢妊娠の増加を背景に、妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）などの妊娠合併症の発症頻度は増加している。HDPは、胎盤を構成する栄養膜細胞の分化・機能異常によって引き起こされると推測されているが、詳細なメカニズムは不明であり、有効な治療法も確立されていない。本研究では、我々が確立したヒト栄養膜幹細胞（TS細胞、文献1）の培養技術を発展させ、HDPのモデル細胞を作製することで、その発症機構に迫ることを目的とした。HDPは妊娠中期以降に発症する疾患であるが、従来の手法では、妊娠初期の胎盤からしかTS細胞を樹立することは出来なかった。そこで本研究では、まず妊娠初期と満期の胎盤から単離した栄養膜細胞のRNA-seq解析を行い、前者で特異的に発現する転写因子を複数同定した。次に、これらの転写因子をレンチウイルスベクターに組み込み、様々な組み合わせで満期の栄養膜細胞に導入した。その結果、転写因子SALL4の一過性発現により、満期の栄養膜細胞からTS細胞を誘導可能であることを見出した。この技術を用い、複数のHDP由来の胎盤より疾患TS細胞を樹立することに成功した。さらに、疾患TS細胞をマトリゲル中で培養することにより、オルガノイドを作製することにも成功した。現在、作製したオルガノイドの構造や遺伝子発現について解析を進めている。本研究で樹立した疾患TS細胞は、HDPの発症機構の解明だけでなく、予防法や治療法の開発にも役立つと期待される。

結果：

解析対象者33,941名の出産時の平均年齢、妊娠期間はそれぞれ 32.3 ± 4.5 歳、 270.1 ± 13.5 日であった。妊娠前180日～産後180日の間に、33,941名中340名（100名/10,000名）に少なくとも1回、糖尿病治療薬の処方が認められた。妊娠前180日、妊娠中および産後180

日における糖尿病治療薬の処方割合はそれぞれ 33,941 名中 113 名（33 名/10,000 名）、301 名（89 名/10,000 名）および 82 名（24 名/10,000 名）であった。妊娠前 180 日～産後 180 日の経口血糖降下薬・ヒトインスリン・その類似体の処方割合はそれぞれ 10,000 名あたり 27 名および 81 名であり、経口血糖降下薬ではビグアナイド系（22 名/10,000 名）、DPP-4 阻害薬（4 名/10,000 名）およびグリタゾン系（3 名/10,000 名）の処方割合が高かった。妊娠前と比較し、経口血糖降下薬の処方割合は妊娠中・後期に減少し、ヒトインスリンおよびその類似体は妊娠初期から後期にかけて上昇した。

結論：

本邦において、妊娠前および妊娠中の処方の多くはヒトインスリンおよびその類似体である一方で、経口血糖降下薬の処方も一部認められた。今後、妊婦に対する経口血糖降下薬の安全性を評価する必要がある。