



Title	Studies on teratogenicity of maternal hypoglycemia in rats and rabbits [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	桑田, 千春
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	乙第7168号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88086
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Chiharu_Kuwata_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：桑田 千春

審査委員	主査 教授	木村 和弘
	副査 教授	昆 泰寛
	副査 教授	乙黒 兼一
	副査 准教授	岡松 優子

学位論文題名

Studies on teratogenicity of maternal hypoglycemia in rats and rabbits
(ラットとウサギにおける母動物低血糖と催奇形性に関する研究)

インスリンは、現在妊婦に使用できる唯一の糖尿病治療薬である。しかし、インスリンであっても、妊娠動物に投与した際に胎子毒性を示すとの報告がある。一方、他の経口糖尿病治療薬の多くは胎盤を通過して胎子に直接影響を与える可能性がある。動物実験で催奇形性又は胚・胎子致死作用を示したものは、妊娠期の服薬は禁忌とされている。新規経口糖尿病治療薬として開発されていたグルコキナーゼアクチベーター、DS-7309 を妊娠ラットと妊娠ウサギに投与すると胎子に奇形がみられた。そこで本研究では、DS-7309 による奇形について、包括的な検討を行った。

第一章では、妊娠 SD ラットと妊娠 New Zealand White ウサギに DS-7309 を投与し、胚・胎子の発達に及ぼす影響と母動物の血糖値との関連を調べた。ラットを用いた実験では 3 及び 10 mg/kg 群で母動物に重度の低血糖（約 50 mg/dL）がみられたが、投与 7 時間後には回復し、胎子毒性も認められなかった。一方、100 mg/kg 群では 7 時間以上続く持続的かつ重度の母動物の低血糖がみられ、胎子の眼部奇形及び胎子体重の減少が認められた。また、妊娠ウサギにおいても低血糖が見られたが、7 時間後に血糖値が回復した群では、胎子毒性は認められなかった。一方、重度の低血糖（約 60 mg/dL）が投与 24 時間後まで継続したウサギでは胎子生存率の減少及び胎子骨格異常が認められた。

第二章では、胎盤を通過しないため胎子に直接作用を示さない 4 種のインスリン製剤を妊娠ラットに投与し、母動物の低血糖による作用を検討した。ヒトインスリン群及びインスリンアスパルト低用量群では、約 50 mg/dL の重篤な低血糖が 6 時間持続したが、胎子異常は認められなかった。一方、インスリンアスパルト高

用量群では、重篤な低血糖が9時間持続し、胎子骨格異常が認められた。インスリングルルギン群及びインスリンデテミル群でも重篤な低血糖が15時間以上持続し、胎子観察で眼及び骨格に異常が認められた。以上の結果から、インスリン製剤あるいはDS-7309投与による母動物持続的低血糖は胎子の眼と骨格に異常を引き起こし、インスリン製剤による異常はDS-7309投与で胎子に認められた異常と同質であることが確認された。

第三章では、母動物持続的低血糖により生じる胎子の眼の異常について、病理学的検査を実施し異常発生の推移を解析し、さらに異常発生に関与する因子の探索を行った。妊娠ラットにインスリングルルギン（インスリン群）又は生理食塩水（対照群）を皮下投与し、経時的な病理学的検査を行った。その結果、胎齢10日では両群共に発生異常はなかったが、対照群では胎齢11日で眼杯が発生するが、インスリン群では眼杯が認められなかった。胎齢12日の対照群では神経網膜、網膜色素上皮、水晶体、角膜予定域が分化した一方、インスリン群での分化は眼杯及び水晶体窩の形成のみであった。さらに対照群では神経網膜層及び色素上皮層間の空隙が消失したのに対し、インスリン群では消失せず残存していた。胎齢13から15日にかけて、インスリン群では網膜、水晶体、及び角膜の欠損、変性、及び低形成を主体とする発生異常が認められ、胎齢20日には小眼球症や無眼球症がみられた。さらに、網膜又は水晶体予定域に発現し、互いの発現を調節することで初期眼発生に重要な役割を果たす転写因子MITFとChx10の発現を調べたところ、胎齢11日で異所性の発現の抑制が認められた。したがって、母動物へのインスリン投与による胎子の無眼球症や小眼球症は、単なる発生遅延ではなく発生異常により生じていると考えられた。さらに、これらの発生異常は胎齢11日の網膜及び水晶体における発生障害を発端として、眼包／眼杯や水晶体板／水晶体包の変性を伴う低形成が生じたことが示唆された。

本研究ではグルコキナーゼアクチベーターであるDS-7309およびインスリン製剤の妊娠ラットや妊娠ウサギへの投与は胎子の眼及び骨格の奇形を生じさせた。この奇形の発生には母動物の持続的かつ重篤な低血糖の関与が示唆された。また、母動物の低血糖により生じる無・小眼球症は発生遅延ではなく発生異常であり、妊婦が経口糖尿病治療薬を服薬する際には、血糖値の適切なモニター及びコントロールにより胎子の眼と骨の奇形を防ぐことが重要であると考えられた。このように本知見は繁殖生理学、発生学や毒性学の進展に貢献が大である。よって審査委員一同は、上記学位論文提出者 桑田千春氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。