

妊娠糖尿病既往における修正可能な危険因子と長期的な 2 型糖尿病のリスクに関するコホート研究

Modifiable risk factors and long term risk of type 2 diabetes among individuals with a history of gestational diabetes mellitus : prospective cohort study.

Yang J et al

BMJ 378:e070312, 2022

背景 2 型糖尿病 (DM) は生活習慣と遺伝的素因の組み合わせによって発症し、これまでの臨床研究で生活習慣の改善による予防効果が確認されている。しかし、妊娠糖尿病 (GDM) 既往女性は DM 発症リスクが高いが生活習慣改善が DM 発症予防につながるかどうか明らかではない。

目的 GDM 既往女性において、5 つの修正可能危険因子を個別にまたは複合的に評価し、DM 発症リスクについて肥満や DM の遺伝的素因によって異なるかどうかを検討すること。

方法 1991~2009 年に米国の Nurses' Health Study II に登録した GDM 既往 4,275 名を対象とし、修正可能因子と DM のリスクの関連を質問票で評価し、前向きコホート研究で検討した。修正可能因子は、① BMI < 25.0、② 質の高い食事 (修正健康食指数の上位 5 分の 2)、③ 定期的な運動 (中程度の強度で 150 分/週以上または強い強度で 75 分/週以上)、④ 適度なアルコール摂取、⑤ 非喫煙とした。

結果 中央値 27.9 年の追跡期間中に、924 人が DM

を発症した。修正可能因子のいずれも最適値にない女性と比較して、すべての因子が最適値にある女性は同疾患のリスクを 90% 以上低下させていた。最適値にある因子数によってハザード比は異なり、最適値 1 つが 0.94 (95% 信頼区間 0.59-1.49)、2 つが 0.61 (0.38-0.96)、3 つが 0.32 (0.20-0.51)、4 つが 0.15 (0.09-0.26)、5 つが 0.08 (0.03-0.23) だった ($p < 0.001$)。また BMI ≥ 25 (2,227 人) の女性では、他の 4 つの因子がすべて最適値にある集団においても、DM のハザード比は 0.40 (0.18-0.91) であった。遺伝的感受性の高い女性では、4 つの最適因子をもつことによる DM 発症ハザード比は 0.11 (0.04-0.29) であり、5 つの因子すべてが最適値の群では DM 発症はなかった。

結論 GDM 既往女性では、達成できた修正可能因子が 1 つ増えるごとに DM 発症リスクは低くなっていった。肥満や遺伝的感受性の高い女性でも同様の結果であった。

(弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

黒瀧紗希 抄)

ヒト胚の第一分裂では染色体分離エラーが著明に起こりやすい

The first mitotic division of human embryos is highly error prone.

Currie CE et al

Nat Commun 13:6755, 2022

背景 ヒトの生殖は非効率的で、受精しても分娩まで至るのは 30% 以下である。妊娠不成功の原因の多くは胚の染色体異常であり、その 1 つに異数性細胞と正数性細胞のモザイクがある。これまでモザイク胚のできる過程を生存胚で観察することはできなかった。

目的 生存胚の染色体を可視化する手法を開発し、染色体分離エラーがいつどのようにして起こるのかを明らかにすること。

方法と結果 Egg-share-to-research programme により提供された卵子と精子で作成した胚、または体外受精の結果前核が 0 個 (OPN)、1 個 (1PN) または 3 個 (3PN) で治療に用いられない胚を研究に用いた。これらの胚の DNA を SiR-DNA で標識した後に、タイムラプスインキュベーターで観察した。第一分裂後の胚の 33% で、染色体分離エラーを認めた。エラーの内容は、染色体不分離や遅延、または多極染色体分離であった。多極染色体分離は 3PN 胚でみられたが、1PN 胚由来のものも

あった。第一分裂と第二分裂における染色体分離エラー頻度について調べたところ、第二分裂で有意に低くなっていた (第一分裂 : 54%、第二分裂 : 13.6%)。第一分裂後の割球の核の大きさに注目したところ、染色体分離エラーがある細胞では正常な核に小さな別の核が隣接しており、これが後のモザイク胚の原因であることが示唆された。妊娠が成立した胚 80 個のタイムラプス画像を後方視的に解析したところ、2 細胞期胚時点で小核を有する胚は 27 個あり、そのうち 26 個 (96.4%) は分娩に至った。

結論 染色体分離エラーは第一分裂で最も多く起こっており、モザイク胚形成の原因となっていることが示唆された。しかしモザイク胚を治療から除外するのは、望ましいことではない。妊娠率向上のためにはモザイクの修正、または救済の機構を明らかにする必要があることが示された。

(弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

淵之上康平 抄)