

妊娠ラットの単離脂肪細胞におけるインスリン受容体およびグルコース酸化作用の検討

三重大学 産婦人科

杉山 陽一・村田 和平

豊田 長康

妊娠時の糖代謝の重要な特徴の1つとして、インスリンに対する組織の抵抗性増大があげられる。このインスリン抵抗性の増大は、妊娠時にしばしば認められる糖代謝異常と深い関係があると考えられる。例えば、妊娠糖尿病の発症や糖尿病合併妊婦における糖耐容力の低下などは、インスリン抵抗性の増大がその原因の1つであると考えられている。しかし、妊娠時にインスリン抵抗性が増大する機序に関しては、不明な点が多い。

近年、インスリンの作用機構に関する研究が進歩し、インスリン抵抗性を示す種々の病態がインスリン受容体あるいはインスリン作用の面より解析されつつある。妊娠時のインスリン抵抗性に関しても、この方面よりの検討がなされつつあるが、その成績は必ずしも一致していない。

本研究では、この妊娠時のインスリン抵抗性増大の機序を、ラットの単離脂肪細胞を用いて、インスリン受容体およびインスリン作用面より明らかにしようとした。

〈方 法〉

妊娠後期(17~21日)のウィスター系ラットと、それと同一週令の非妊ラットを実験に供した。ラットを断頭の後、子宮周囲の脂肪組織を摘出し、コラゲナーゼを用いて単離脂肪細胞を調製した。緩衝液は、ウシ血清アルブミンおよびバシトラシンを添加した HEPES 緩衝液 (pH7.4 at 37°C) を用いた。

インスリン受容体の検討は、単離脂肪細胞と¹²⁵I-インスリンおよび各種濃度の非標識インスリンを37°C 60分間または24°C 90分間インキュベートし、シリコンオイルを用いた遠心操作により脂肪細胞と緩衝液とを分離した後、脂肪細胞に結合した¹²⁵I-インスリン量をウエル型シンチレーションカウンターにより計測することにより行った。また、インキュベーション中の¹²⁵I-インスリンの分解の程度を、トリクロル酢酸沈澱法により検討した。

インスリンこのグルコース酸化促進作用は、単離脂肪細胞と2mMの¹⁴C-グルコースおよび各種濃度のインスリンを37mCで60分間インキュベートし、発生する¹⁴C₂をハイアミンに吸収させ、液体シンチレーションカウンターにより放射能を計測することにより検討した。

〈成 績〉

¹²⁵I-インスリンの脂肪細胞への結合曲線は図1のようになり、各非標識インスリン濃度下で、妊娠ラットと非妊ラットの間有意差は認められなかった。Scatchard 解析を行ったところ、その曲線の傾きおよびx軸との交点に大きな差は認められず、このことはインスリン受容体の親和性についても数についても、妊娠時に著明な変化を来さないことを示唆している。また、インキュベーション中の¹²⁵I-インスリンの分解についても、妊娠ラットと非妊ラットの間有意差は認められなかった。

インスリンのグルコース酸化促進作用については、図2に示すように、各インスリン濃度下において、いずれも妊娠ラットの方が有意に低値を示した。これは、妊娠ラットの脂肪細胞では、グルコース酸化に関してインスリン抵抗性が存在することを示している。このインスリン抵抗性が、インスリンに対するresponsiveness (反応性)の低下によるものか、sensitivity (感受性)の低下によるものかを検討するために、図2を、インスリンの最大効果に対する割合で表示し直したところ、妊娠ラットと非妊ラットの間有意差は認められなかった。したがって、妊娠ラット脂肪細胞のインスリン抵抗性は、sensitivityの低下よりもresponsivenessの低下が主であると判断された。

〈考 案〉

妊娠時にインスリン抵抗性が増大することは従来より諸家により報告されているが、その機序に関しては不明な点が多い。本研究では、単離脂肪細胞を用いて、

まず、インスリン受容体に関して、妊娠ラットと非妊娠ラットの間に著明な差はないことを示した。この結果は、インキュベーションの温度を考慮しても同様であり、また、インスリン分解についても差を認めず、分解率の相違がインスリン結合の結果に影響を及ぼしたとも考えられない。次に、インスリンのグルコース酸化促進作用を検討したところ、妊娠ラットではインスリン抵抗性が認められ、そして、それは主として

インスリンに対する responsiveness の低下によるものと考えられた。以上の結果は、妊娠時のインスリン抵抗性がインスリン受容体の変化に基づくものではなく、受容体以後(postreceptor)の変化によることを示唆するものである。

このような妊娠時のインスリン抵抗性を引き起こす要因としては、性ステロイドホルモン、HPL(ヒト胎盤性ラクタゲン)、コルチゾールなどの妊娠中に著増する各種ホルモンが考えられているが、これらのうち、どれが最も重要な要因となっているのか、という点については明らかにされていない。今後、この点に関して、単離脂肪細胞の系を用いて、検討していきたい。

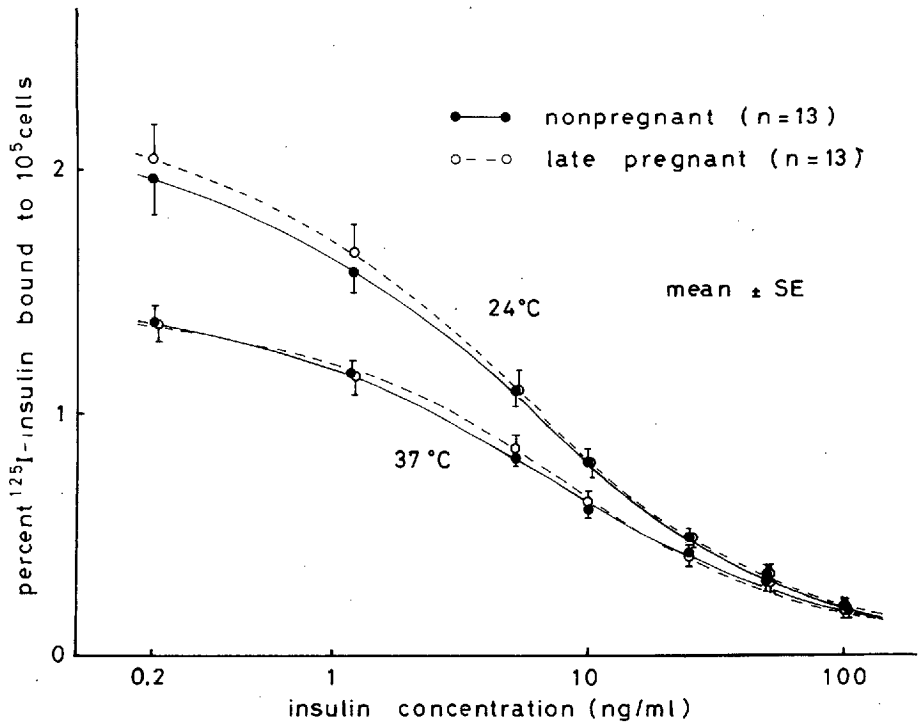


図1. 妊娠後期ラット単離脂肪細胞への¹²⁵I-インスリン結合

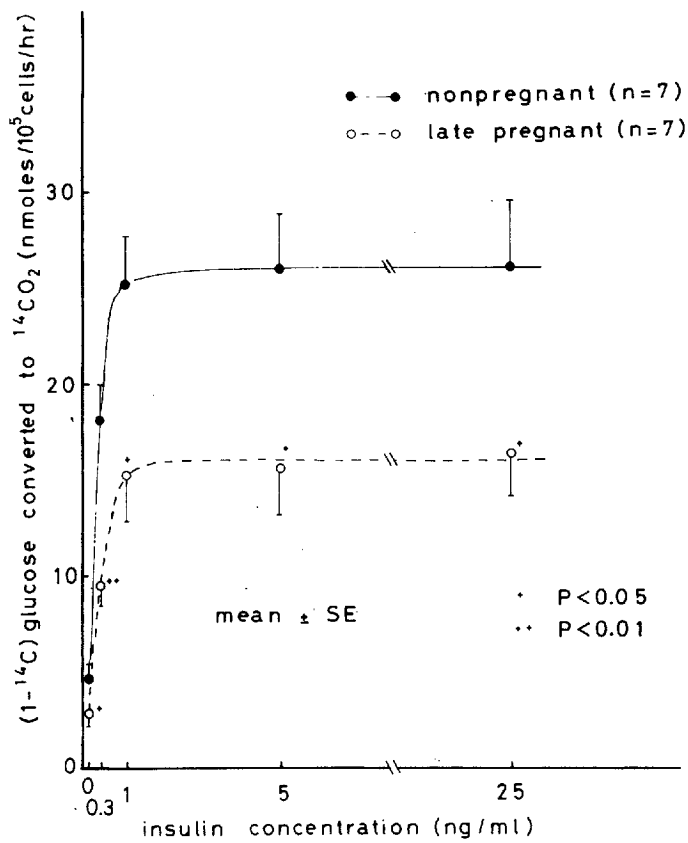


図2. 妊娠後期ラット単離脂肪細胞におけるインスリンのグルコース酸化促進作用



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



妊娠時の糖代謝の重要な特徴の 1 つとして、インスリンに対する組織の抵抗性増大があげられる。このインスリン抵抗性の増大は、妊娠時にしばしば認められる糖代謝異常と深い関係があると考えられる。例えば、妊娠糖尿病の発症や糖尿病合併妊婦における糖忍容力の低下などは、インスリン抵抗性の増大がその原因の 1 つであると考えられている。しかし、妊娠時にインスリン抵抗性が増大する機序に関しては、不明な点が多い。

近年、インスリンの作用機構に関する研究が進歩し、インスリン抵抗性を示す種々の病態がインスリン受容体あるいはインスリン作用の面より解析されつつある。妊娠時のインスリン抵抗性に関しても、この方面よりの検討がなされつつあるが、その成績は必ずしも一致していない。

本研究では、この妊娠時のインスリン抵抗性増大の機序を、ラットの単離脂肪細胞を用いて、インスリン受容体およびインスリン作用面より明らかにしようとした。