

リプロダクションにおける 糖脂質代謝調節の意義

豊田 長康*

はじめに

妊娠時には、特有の糖脂質代謝の変化が生じることは周知のことである。その意義に関しては、健全な胎児発育環境を維持するための合目的な変化であろうと考えられるものの、詳細は不明である。本稿ではまず、妊娠時糖脂質代謝の特徴、および妊娠時糖脂質代謝の調節機序に関してレビューし、最後にそのような妊娠時の糖脂質代謝調節の意義に関して、私見も交えて考察する。

1. 妊娠時糖脂質代謝の特徴

1) 妊娠時における糖脂質代謝の変化

妊娠時には妊娠糖尿病が発症したり、糖尿病が増悪する。これらは、妊娠時の糖脂質代謝の特異性に基づくところが多い。妊娠時の糖脂質代謝の特異性に関して、その概念を初めて明確に表現したのは、故 Norbert Freinkel 博士であろう。

Freinkel 博士は、妊娠時の糖脂質代謝の特徴を accelerated starvation および facilitated anabolism という、わずか2つの言葉で表現している。

accelerated starvation とは、促進された飢餓とでも訳せばよいのであろうか、要するに妊娠時には飢餓に特有の代謝性変化が強く現れることを意味している。飢餓に特徴的な変化とは、低血糖、高遊離脂肪酸血、高ケトン体血などを指す。

図1は、Freinkel 博士ら¹⁾の報告による妊婦にお

ける血漿グルコース、インスリンおよび遊離脂肪酸 (FFA) の日内変動の成績である。これを見ると、空腹時には妊婦の方がグルコース値は低く、FFA 値は高値となっており、この点では飢餓に類似する変化が生じている。

facilitated anabolism とは促進された同化という意味である。図1を見ていただくと、食後には妊婦の方がグルコース値が高くなる。そして同化ホルモンであるインスリンは、妊婦の方が食後は明らかに高値を呈する。高グルコース血および高インスリン血が存在するので、同化が促進されているはずであるという意味から、facilitated anabolism と表現されたものと思われる。

リポ蛋白に関しては Knopp ら²⁾により詳細に検討されており、その報告によると妊娠時には中性脂肪 (TG)、コレステロール (Chol) とともに上昇するが、それはカイロミクロン、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、低比重リポ蛋白 (LDL) の上昇による。高比重リポ蛋白 (HDL) に関しては妊娠中期に上昇するが、末期には中期に比しやや減少するとされる。

2) 妊娠時糖脂質代謝の特異性の表現

Freinkel 博士の accelerated starvation および facilitated anabolism という2つの言葉により、妊娠時糖代謝の重要な特徴が表現されている。しかし、そのすべてがうまく説明されているわけではない。たとえば、低グルコース血と高 FFA 血は妊娠時と飢餓時に共通した特徴であるが、インスリンに関しては飢餓時には低値となる

* 三重大学医学部産婦人科

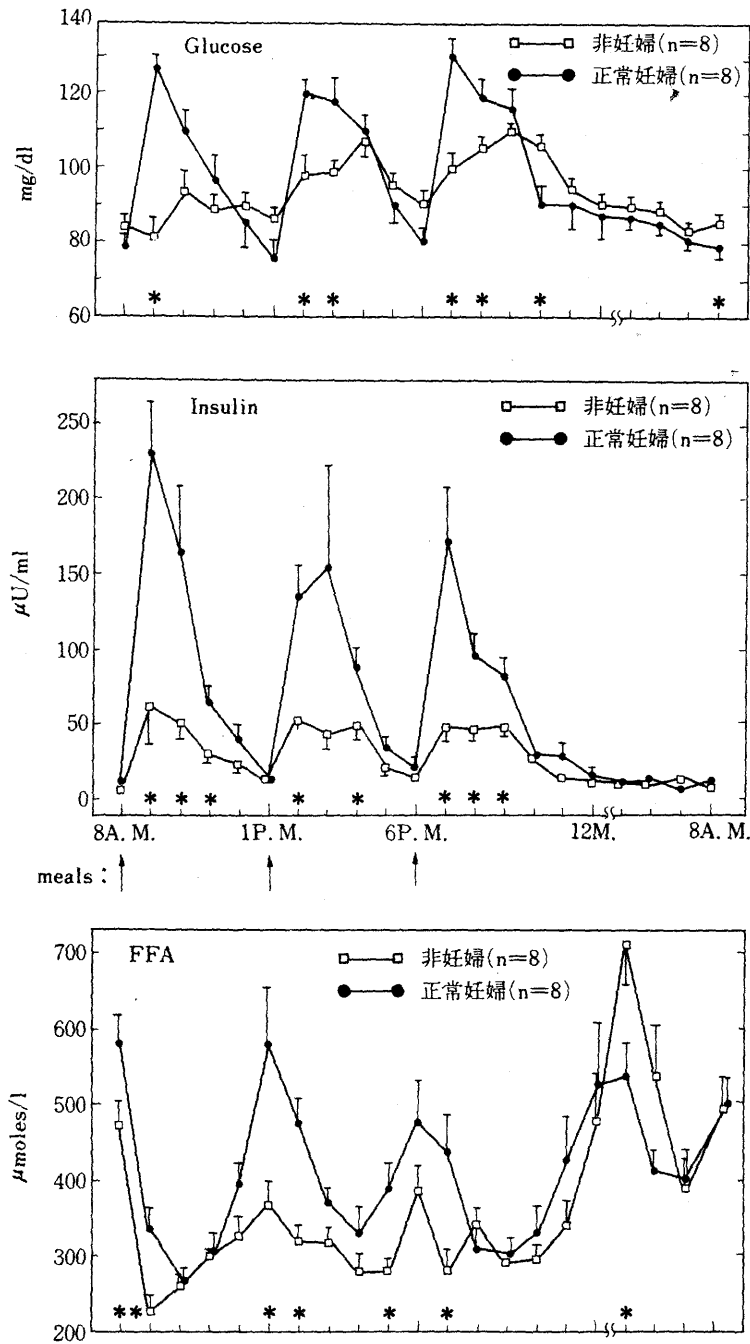


図1 妊婦における血漿グルコース、インスリン、遊離脂肪酸の日内変動

が、妊娠時には高値となる。またリポ蛋白の変化は飢餓とは逆である。したがって、促進された飢餓とはいっても、必ずしも飢餓状態の糖脂質代謝の特徴のすべてが妊娠時に観察されることを意味しない。

また、妊婦では食後に高グルコース・高インスリン血であることより、anabolismが促進されているはずであるということから、facilitated

anabolismと表現されているが、これに関しても必ずしもそうとは限らない。たとえば、インスリン抵抗性が増大していれば、たとえ高インスリン血であってもインスリンの作用不足のために、同化の促進を意味することにはならないと考えられる。

2. 妊娠時糖脂質代謝の調節機序

1) インスリン作用面からみた妊娠時糖脂質代謝の特異性

一般に肥満症などのインスリン抵抗性を呈する疾患においては、食前、食後とも高血糖、高インスリン血が認められる。妊娠時には、食前に低血糖となる点の特異であるが、食後に関しては肥満症などと同様に高血糖・高インスリン血となる。これは、インスリン抵抗性が増大する結果であると考えたと理解しやすい。そこで私どもは妊娠末期の母体組織にインスリン抵抗性が実際に存在するかどうかを、一連の実験により検討した。

2) 妊婦脂肪細胞におけるインスリン抵抗性

エネルギーの貯蔵組織である脂肪組織は、代表的なインスリン感受性組織の1つである。この脂肪細胞にインスリン抵抗性が存在するか否かを、糖輸送能を指標にして検討した³⁾。

図2は、ヒト単離脂肪細胞におけるメチルグルコースの細胞外から細胞内への輸送能を測定したものである。帝王切開時に採取した脂肪細胞では、すべてのインスリン濃度において糖輸送能が低下しており、インスリン抵抗性が存在すると考えられる。インスリン受容体に対するインスリン

結合能は妊娠時と非妊娠時とで大きな差を認めず、妊娠時のインスリン抵抗性がインスリン受容体結合以降の細胞内機構の変化によるものと推測した。この成績はラットにおいても同様である⁴⁾。

3) 骨格筋におけるインスリン抵抗性

骨格筋は、身体の中で最大のインスリン感受性組織であり、この組織にインスリン抵抗性が存在するかどうかを確認することは重要である。妊娠ラットの単離骨格筋でのインスリン抵抗性を検討した結果、脂肪細胞と同様に、妊娠末期に糖輸送に関してインスリン抵抗性が存在することが判明した⁵⁾ (図3)。

4) 個体としてのインスリン抵抗性

次に、インスリン抵抗性が胎児をも含めた母体としての一個体全体として観察されるかどうかを、グルコースクランプ法によって検討した⁶⁾。

図4に示すように、妊娠ラットでグルコース・クランプ法を行ったところ、高インスリン環境化では糖消費が低下しており、一個体全体としてのインスリン抵抗性増大を示唆する成績が得られた。

以上の検討により、妊娠母体のインスリン感受性組織には糖代謝に関してインスリン抵抗性が存在し、それが胎児を含めた一個体全体にも反映さ

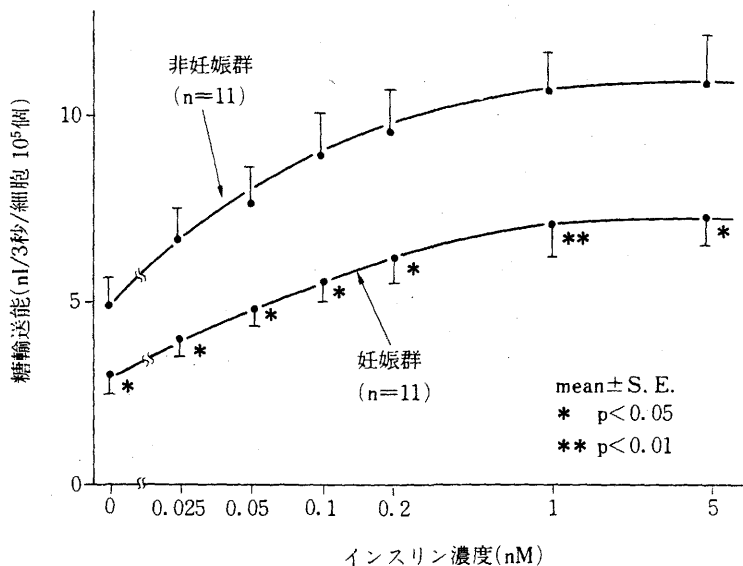


図2 ヒト単離脂肪細胞におけるメチルグルコース輸送能

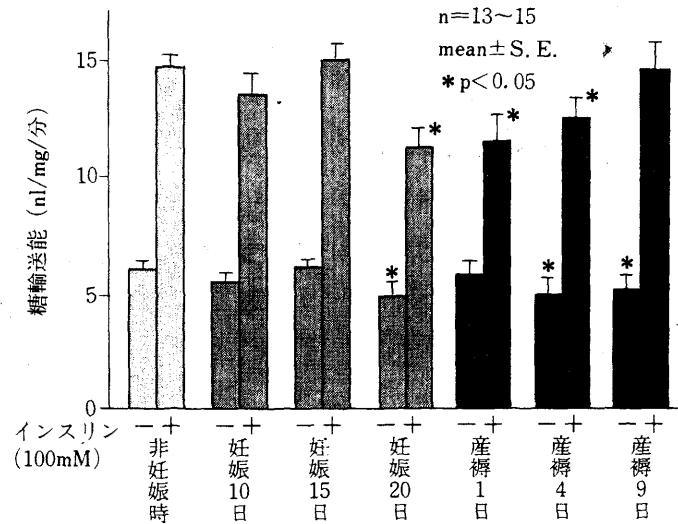


図3 ラット単離滑車筋におけるメチルグルコース輸送能

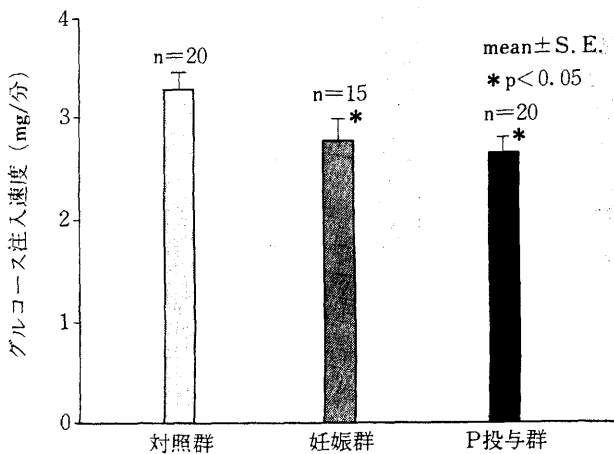


図4 妊娠時およびプロゲステロン投与時のインスリン抵抗性

れていることが示唆された。これらのデータから、妊娠時の食後の高血糖・高インスリン血症は母体組織のインスリン抵抗性増大によって説明されるものと考えられた。

5) 妊娠時の食前の糖代謝調節の特異性

では、妊娠時の食前の低血糖はどのように説明すればよいであろうか？ この妊娠時の空腹時の低血糖を説明するためには、胎児による糖消費の特性を考察する必要がある。

6) 胎児による糖消費の特異性

胎児発育には母体からのエネルギー供給が不可欠であるが、その糖代謝の特異性に注意する必要

がある。まず、第1に胎盤はほとんどグルコースを自由に通過させるが、FFAの通過には大きな制限がある。したがって、胎児はそのエネルギー源を主として母体グルコースに依存している。第2に、インスリンは胎盤を通過しない。したがって、胎児のグルコース消費は母体のインスリンに左右されない。つまり、胎児の糖利用は母体のグルコース濃度に依存しているが、母体のインスリン濃度には依存していない。これは、中枢神経系のエネルギー代謝の特徴と類似している。つまり、妊娠母体の糖代謝環境は、脳のような組織がもう1つ増えたような環境であるとみなすこともできる。

この胎児による糖消費は、胎児発育に伴って妊娠末期には母体糖代謝にとって無視できない大きな値となる。特にラットなど胎仔数が多く、母獣体重に占める胎仔体重の比率の高い動物では、その母体糖代謝に及ぼす影響はきわめて大きいものがある。

妊娠母体のグルコース消費はインスリン抵抗性のために低下しているが、胎児を含めた一全体全体としてのグルコース消費は、非妊娠時よりも大きくなる⁷⁾(図5)。これにより、妊娠時の食前の低グルコース血症が説明される。母体組織にはインスリン抵抗性が存在するが、胎児のグルコー

ス消費が加わるために、一全体全体としては糖消費に関してインスリン抵抗性が存在しないように観察されるのである。

7) 母体の食前低血糖と食後高血糖の統一的説明

妊娠母体の食前低血糖は、母体組織にはインスリン抵抗性が存在するにもかかわらず胎児の糖消

費が加わるために、糖消費の総和が非妊娠時よりも大きくなることによって説明されることを述べたが、それならば、なぜ食後に高血糖になるのであろうか？ また、なぜグルコースクランプ法により、インスリン高濃度存在下では一全体全体としてのインスリン抵抗性が観察されるのであろう

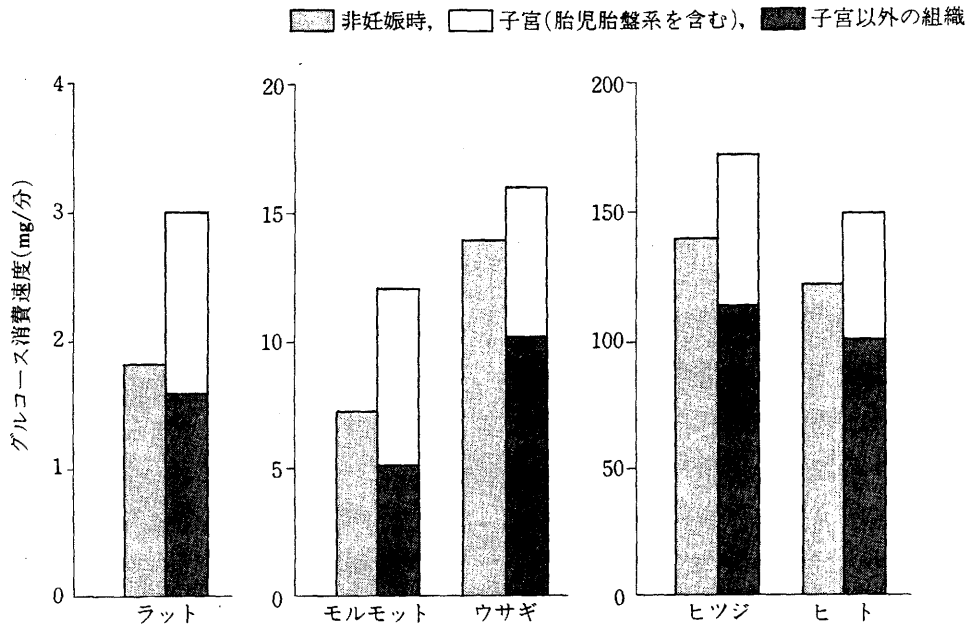


図5 妊娠時のグルコース消費速度

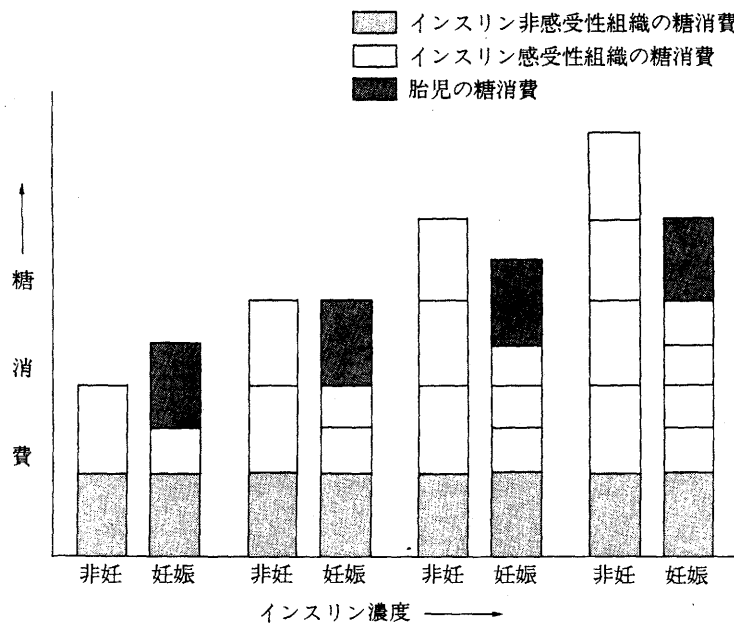


図6 インスリン濃度の違いによる妊娠時と非妊娠時の糖消費の変化

か？

図6を見ていただくとわかるように、妊娠個体の糖消費は胎児、母体インスリン感受性組織、母体インスリン非感受性組織の糖消費の和と考えることができる。母体インスリン感受性組織の糖消費は、インスリン抵抗性のために非妊娠時より低値となっている。インスリンが低値の時は、この和は非妊娠時の糖消費を上回る。したがって、一個体としては糖消費が非妊娠時より上回り、血糖値は低下する。

ここでインスリンが上昇すると、インスリン感受性組織の糖消費は増加する。しかし、インスリン非感受性組織および胎児の糖消費は増加しない。そして、ある時点より非妊娠時の糖消費が妊娠母体を形成する3つの部分の糖消費の和を上回るに至る。つまり、高インスリン環境化では、妊娠母体の一個体全体としての糖消費は非妊娠時よりも低く、したがって高血糖が招来されることが考えられる。以上のように考えると、食前低血糖、食後高血糖という妊娠時の糖代謝の特性が統一的に説明できる。

8) インスリン作用の観点からの妊娠時糖代謝の特異性の表現

以上の考察から、インスリン作用の観点より妊

娠時、特に妊娠末期の糖代謝の特異性をできるだけ簡潔に表現しようとすれば、(1)母体インスリン感受性組織におけるインスリン抵抗性の増大、(2)母体インスリンに非依存性の胎児糖消費の増大、という2点に集約できるものと思われる。

9) 妊娠時の高リポ蛋白血症の機序

妊娠時の高リポ蛋白血症の機序については、Knoppら²⁾が詳しく報告しており、ここではその詳細は省略する。概略は、肝におけるVLDLの産生亢進とリポ蛋白リパーゼ(LPL)の活性低下によって、VLDLやLDLの上昇がもたらされていると考えられている。しかし、妊娠時の高脂血症の詳細な機序に関しては、今後の研究課題である。

3. 妊娠時のインスリン抵抗性増大の生物学的意義

1) 糖代謝におけるインスリン抵抗性の生物学的意義

では、妊娠末期にインスリン抵抗性が増大する生物学的意義はどういうことであろうか？ 合目的的に考えるならば、妊娠末期の母体インスリン感受性組織におけるグルコース利用の低下は、グ

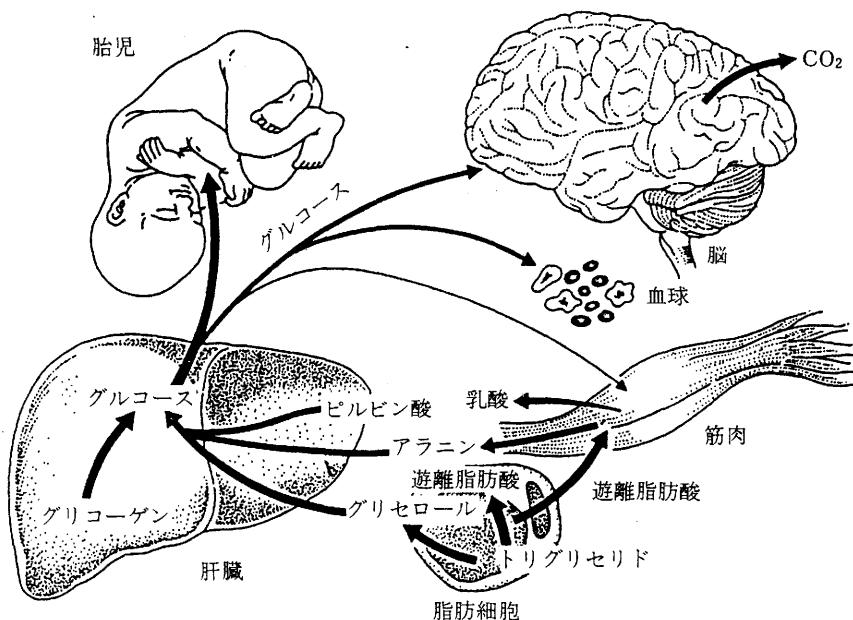


図7 妊娠時における体内糖脂質代謝の特異性模式図

ルコースに依存している胎児にグルコースを供給するために都合のよい機構である。あるいは、胎児を寄生体と考えるならば、グルコースに依存している中枢神経系などの器官にグルコースの供給を維持するためにも、都合のよい機構と考えられる(図7)。

2) 妊娠時期による糖脂質代謝の変化

以上に述べた妊娠時の糖代謝の特徴は、主として妊娠末期に関してのみあてはまることである。妊娠中期にはむしろ母体脂肪組織にエネルギーが蓄積され、同化が促進されており、妊娠末期とは逆の現象が起こっているのである。そして、胎児が急速に発育する妊娠末期になると脂肪細胞から遊離脂肪酸が動員され、母体インスリン感受性組織でグルコースが節約されるようになる。我々の単離脂肪細胞でのグルコース・トランスポートの成績でも、妊娠中期に促進され妊娠末期に低下しており、この考えを支持している。

では、なぜ妊娠中期に脂肪の蓄積が起こり、妊娠末期にエネルギーの動員が起こる必要があるのだろうか？

ラットなどの妊娠時の食事摂取を観察すると、胎仔の発育速度が妊娠後半期に急速に増加するのに比べて、摂食量は妊娠前半期にすでに増加し、妊娠後半期には胎児の発育に見合ったほどには増加しないことが分かる。そして、摂食量が格段に増加するのは産褥期になってからである。多くの哺乳動物では、妊娠末期においては胎仔発育に伴って食餌獲得能力が低下すると考えられるので、比較的食餌獲得能力の高い妊娠前半期にエネルギーを蓄えておくことは、種の保存にとり好都合な仕組みであると思われる。そして、分娩が終了して活動が容易になり食餌獲得能力が回復した時期に、摂食量も急速に増加すると考えることができる。

3) 妊娠時の高リポ蛋白血症の意義

妊娠時の高リポ蛋白血症の意義に関しては、諸

家によりいくつかの説が出されているが、まだ不明な点も多い。その意義の1つは、糖の母体組織での節約である。先に述べたように、胎児はそのエネルギー源を主としてグルコースに依存しているので、母体組織が糖消費を節約することは胎児発育に好都合であると考えられる。脂肪組織でのLPL活性の低下は、他の組織に脂質を利用させるのに好都合である。また、高TG血などもそれを促進する。

第2の意義は、胎児・胎盤へのエネルギーの補給の意味がある。脂質の胎盤通過は動物種により大きく異なることが知られているが、ヒトやモルモットなどでは脂質が胎盤を通過しやすく、胎児(または胎仔)に蓄積される。胎児(胎仔)に蓄積された脂肪は、出生後授乳が開始されるまでのエネルギー源としての意義があるのではないかと考えられる。

おわりに

以上、主としてインスリン作用の観点から妊娠時の糖脂質代謝調節の意義に関してレビューし、私見を述べさせていただいた。

文 献

- 1) Freinkel, N., et al.: Intermediary metabolism during normal pregnancy. in Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn. Sutherland, H.W. & Stowers, J.M. eds. 1, New York, Springer-Verlag, 1979.
- 2) Knopp, R.H., et al.: Lipid metabolism in pregnancy. in Principles of Perinatal-Neonatal Metabolism. Cowett, R.M. ed. 177, New York, Springer-Verlag, 1991.
- 3) 田中正人: 三重医学, 34: 295, 1990.
- 4) Toyoda, N., et al.: Endocrinology, 116: 998, 1985.
- 5) Toyoda, N., et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 165: 1475, 1991.
- 6) 菅谷 健: 三重医学, 32: 163, 1988.
- 7) Leturque, A., et al.: Biol. Neonate., 51: 64, 1987.