



胎盤の物質輸送と通過性—糖, 脂質

豊田長康*

はじめに

胎盤の重要な機能の一つは母体から胎児への栄養素の輸送である。そのうち糖と脂質はエネルギー源として重要な栄養素であり、それらの胎盤における輸送能は胎児発育とも密接に関係すると考えられる。胎盤のブドウ糖輸送の機序については、最近かなり明らかにされつつあるが、脂質の輸送機序については、動物種により大きくその機能が異なることもあり、未解決の事項も多い。

ブドウ糖

1. 胎盤のブドウ糖輸送体

胎盤のブドウ糖 (glucose) の取り込みと胎児への輸送はブドウ糖輸送体 (glucose transporter: GLUT) を介して行われる。GLUT は細胞膜上にあつて、六炭糖を特異的に輸送する担体(carrier) 蛋白であるが、特に D-glucose に対する親和性が高い。GLUT には能動輸送 (active transport) を行うもの (小腸上皮や腎尿細管の Na⁺/glucose cotransporter など) と促通拡散輸送 (facilitated diffusion) を行うものが存在するが、胎盤に存在するものは促通拡散型のブドウ糖輸送体である。

促通拡散型GLUTのアイソフォーム (isoform) は表に示したように複数存在するが、胎盤に存在するものは、赤血球および脳と同様に GLUT 1 および GLUT 3 である。合体栄養細胞 (syncytiotrophoblast) の母体側微絨毛刷子縁 (microvillous

表 促通拡散型ブドウ糖輸送体の主なアイソフォーム

アイソフォーム	ヒトにおける組織分布	特徴
GLUT 1	赤血球, 胎児組織, 脳, 腎, 癌化組織	グルコースに対して高親和性 (Km 1~5 mM)
GLUT 2	肝, 膵β細胞, 腎, 小腸	GLUT 1 に比べ高 Km (20~40 mM) 高 Vmax
GLUT 3	脳・胎盤・腎・肝・脂肪組織, 小腸	グルコースに対して高親和性 (Km 1~5 mM)
GLUT 4	骨格筋・心筋・脂肪組織	インスリン感受性組織に存在し, インスリン刺激によって細胞内プールから細胞膜上へ移動 (translocation) する。Km 2~10 mM
GLUT 5	小腸・精子	フルクトースを輸送する

brush border) の細胞膜上および胎児側基底細胞膜上に存在する。

胎盤における GLUT の制御機構にはまだ不明な点が多い。胎盤に存在する GLUT はインスリンによっては調節されないことが判明している。これは、他の GLUT 1 および GLUT 3 を有する組織と同様である。ちなみに GLUT 4 が存在する脂肪細胞, 骨格筋, 心筋などではインスリンによって細胞内の GLUT 4 プールから細胞膜上へ GLUT 4 が移動 (translocation) することが示されている。

胎盤のブドウ糖輸送能は妊娠週数が経過するにしたがい増大し、また、GLUT の蛋白および遺伝子発現も増加する¹⁾とされている。しかし、GLUT 1 と GLUT 3 の蛋白あるいは遺伝子発現の挙動については、動物種により異なる報告がある。ヒツジでは GLUT 1 および 3 とも増加するが、GLUT 1 に比較して GLUT 3 の増加する割合

* とよだ ながやす 三重大学医学部産科婦人科 教授
(〒514-8507 津市江戸橋 2-174)

が大きい²⁾。マウスでは GLUT 1 遺伝子発現は妊娠週数を経るに従い増加するが GLUT 3 遺伝子発現はむしろ低下すると報告されている³⁾。

また、実験的糖尿病ラットの胎盤において、GLUT 1 には変化が認められないのに反し、GLUT 3 蛋白および遺伝子発現が著明に増加することが報告されている⁴⁾。またマウス胎盤培養細胞で 8-bromo-cAMP が GLUT 1 蛋白および遺伝子発現を低下させるという報告がある⁵⁾。GLUT の胎盤における調節機構は今後の研究課題である。

GLUT 1 と GLUT 3 は胎盤での分布が異なる。ラット胎盤では GLUT 3 は syncytiotrophoblast の細胞膜母体側にしか存在しないが、GLUT 1 は母体側および胎児側に存在する⁶⁾。ヒト胎盤では GLUT 1 は主として syncytiotrophoblast の細胞膜母体側と胎児側に豊富に存在するが⁷⁾、GLUT 3 は syncytiotrophoblast に加えて他の絨毛細胞にも存在するものの、量的には GLUT 1 に比べるとわずかである⁸⁾。

2. 胎盤におけるブドウ糖輸送の調節機序

胎盤におけるブドウ糖輸送は細胞膜を隔てた濃度勾配に従って輸送される。つまりアミノ酸のように濃度勾配に逆らって能動輸送によって取り込まれるのではなく、濃度勾配に従って担体 (carrier) を介して取り込まれる促進拡散 (facilitated diffusion) である。したがってその輸送に際してはエネルギーは必要としない。また、ブドウ糖輸送体の輸送は細胞外から内へおよび細胞内から外へ両方向性に同様に輸送される。細胞内でブドウ糖がヘキソカイネース (hexokinase) によりリン酸化されると、もはやブドウ糖輸送体を通過しなくなる。胎盤における GLUT を介したブドウ糖の輸送能力は、絨毛細胞がブドウ糖を消費する速度よりも数倍大きいとされており、絨毛細胞の細胞内ブドウ糖濃度は母体のブドウ糖濃度とほぼ平衡がとれていると考えられている。

母体と胎児間のブドウ糖輸送を考える場合には、母体から胎盤への輸送、胎盤から胎児への輸送を考慮するとともに、胎児から胎盤への輸送、胎盤から母体への輸送、そして胎盤でのブドウ糖

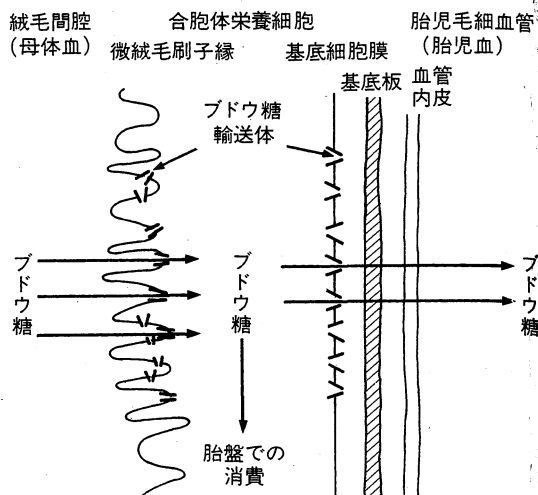


図 胎盤におけるブドウ糖輸送の模式図

消費も考慮しなければならない。Hay ら⁹⁾によるヒツジでの検討によると、胎児血ブドウ糖濃度、子宮胎盤ブドウ糖消費量、子宮胎盤ブドウ糖輸送能は母体血ブドウ糖濃度の変化に正の相関をし、子宮胎盤ブドウ糖消費量と子宮胎盤ブドウ糖輸送能は平行することを示した。この結果から、母体—胎児間のブドウ糖についてのホメオスタシスの調節には、胎盤でのブドウ糖消費、胎児のブドウ糖代謝、胎盤のブドウ糖輸送能が重要な因子となることを示した。この胎盤のブドウ糖消費量はかなり大きく、子宮 (胎児・胎盤を含む) で消費されるブドウ糖のうち、40%が胎児で、残りの75~85%を胎盤が消費する。母から胎児へのブドウ糖輸送を考える場合には、このように母—胎盤—胎児の三つのコンパートメントの相互作用を考慮しなければならない (図)。

通常の生理的な状態では母のほうが胎児よりもブドウ糖濃度が高く、母から胎児への濃度勾配が生じるので、常に母から胎盤・胎児へブドウ糖が流れることになる。しかし、特殊な状況、例えば胎児の低血糖あるいは低インスリン血症では、胎児の糖産生が生じる。胎児糖産生によって胎児のブドウ糖濃度が上昇し、胎盤—胎児のブドウ糖勾配が減少する。母体からのブドウ糖の供給が減少した場合に、胎児糖産生は胎児へのブドウ糖供給のみならず、胎盤へも糖を供給することになる。しかし、このような胎児糖産生が通常の生理的状

態でどのような意義を有するか不明である。

胎盤の物質輸送は血流にも左右されるが、血流による調節は主としてその物質の膜透過性に、また、二次的には物質間の相互関係にも依存する。水や酸素はフリーに胎盤を通過するが、この供給は血流に大きく依存している。このような物質は flow-limited clearance を受けると言われる。胎盤による酸素の輸送は子宮血流量が約2分の1にならなければ有意に減少しない。それに対してブドウ糖は胎盤による diffusion-limited clearance を受ける。つまり、血流の急性の変化には比較的影響を受けず、胎児のブドウ糖濃度と母体ブドウ糖濃度との間の勾配に依存して輸送される¹⁰⁾。

3. 胎盤におけるブドウ糖以外の炭水化物の輸送

ブドウ糖は母から胎盤へ供給される唯一の炭水化物であるが、胎児はブドウ糖以外に多量の乳酸を胎盤から取り込む。乳酸はすべての動物種の胎盤でしかも大量に産生される。ヒツジの成績では産生された乳酸はほぼ同程度胎児および母体循環へ流入する^{10,11)}。胎盤の乳酸産生は生理的な現象であり、母体および胎児の酸素分圧、血液の酸素含量、子宮および胎児の血流に左右されない。また、胎盤のブドウ糖消費量は乳酸産生量に影響を与えないようである。この成績は胎盤では解糖系が制限されており、他の経路を経ていることを意味している。ヒツジでは、胎児に取り込まれる乳酸はブドウ糖取り込み量の約2分の1であり、胎児の乳酸消費の3分の1を占める。したがって、胎盤の産生する乳酸は胎児のエネルギー源となり得るものの、胎児が利用する大部分の乳酸は胎児由来である。また、胎盤は乳酸をエネルギー源として利用する能力を有するし、また脂肪酸に合成する能力を持っている。胎盤が乳酸をエネルギー源として利用できることは、乳酸以外の栄養素を胎児へ輸送するのに都合が良い。

フルクトースはヒツジなどの有蹄類の胎盤でブドウ糖から産生され、胎児へ移行する。

胎盤における脂質の輸送

多く動物種では胎盤による脂質の輸送は制限さ

れており、ブドウ糖やアミノ酸の輸送に比べてよくわかっていないことが多い。また、胎盤による脂質の輸送は、胎盤の構造によって大きく異なる^{10,11)}。つまり、hemochorial 胎盤のヒト、モルモット、ウサギは大きく、epitheliochorial 胎盤の反芻動物、endotheliochorial 胎盤の肉食動物では小さい。ヒトでは胎児血の脂質の組成は母体の脂質の組成とよく相関し、母体・胎児間の濃度勾配によって輸送されるようである。ヒツジ胎盤ではごくわずかしか脂質が通過しない。しかし、このような脂質の通過性の低い胎盤を有する動物でも、必須脂肪酸などの脂質は、たとえ胎児や胎盤のエネルギー源とはならなくても胎盤を通過する。

遊離脂肪酸 (free fatty acid : FFA) の胎盤への取り込みは、トリグリセリドの合成、コレステロールのエステル化、細胞膜の合成、胎児への直接的輸送、胎盤でのエネルギー源として FFA 酸化などに使われる。これらの輸送や代謝における種々の経路への脂質の流入を制御する主要要素は母親の FFA の濃度であるようにみえる。ほとんどの FFA は carrier を介して胎盤に取り込まれると考えられる。また、胎盤においても FFA 合成が行われる。主に長鎖脂肪酸とリン脂質が合成される。また、FFA のエステル化およびその加水分解に必要な酵素も胎盤に存在する。これらは胎盤の脂質代謝およびその輸送の役割を考えると合理的である。

リポ蛋白については、ヒト胎盤ではリポ蛋白ライペースが発現しておらず、母体のリポ蛋白を分解して胎児に FFA を輸送する役割は小さいと考えられている。絨毛細胞には LDL (低比重リポ蛋白) 受容体や VLDL (超低比重リポ蛋白) 受容体などのリポ蛋白受容体が発現しており、このような受容体を介する輸送機序が考えられている¹²⁾。

グリセロール濃度は母体で高いが、胎児へは直接輸送されることはほとんどなさそうで、グリセロールは胎盤に取り込まれるが、トリグリセリド合成に使われる。これに対してケトン体は、単純拡散によって胎盤をよく通過する。

LDL コレステロールは絨毛細胞にエンドサイトーシスによって取り込まれ、リゾソームによって分解される。コレステロールは胎盤のプロゲス

テロンとエストロゲンの主要な前駆体である。HDL コレステロールも胎盤ホルモンの前駆体になり得るといふ報告がある。胎児へもコレステロールは輸送されるが、胎児肝における旺盛なコレステロール合成能からすると、どの程度の意味を持っているかどうかは不明である。

文 献

- 1) Sakata M, Kurachi H, Imai T, et al : Increase in human placental glucose transporter 1 during pregnancy. *Euro J Endocrinol* **132** : 206-212, 1995
- 2) Ehrhardt RA, Bell AW : Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta. *Am J Physiol* **273** : R 1132-1141, 1997
- 3) Yamaguchi M, Sakata M, Ogura K, et al : Gestational changes of glucose transporter gene expression in the mouse placenta and decidua. *J Endocrinol Invest* **19** : 567-569, 1996
- 4) Boileau P, Mrejen C, Girard J, et al : Overexpression of GLUT 3 placental glucose transporter in diabetic rats. *J Clin Invest* **96** : 309-317, 1995
- 5) Sakata M, Yamaguchi M, Imai T, et al : 8-BromocAMP inhibits glucose transport activity in mouse placental cells in culture. *J Endocrinol* **150** : 319-327, 1996
- 6) Shin BC, Fujikura K, Suzuki T, et al : Glucose transporter GLUT 3 in the rat placental barrier : a possible machinery for the transplacental transfer of glucose. *Endocrinol* **138** : 3997-4004, 1997
- 7) Tadokoro C, Yoshimoto Y, Sakata M, et al : Localization of human placental glucose transporter 1 during pregnancy. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol* **11** : 673-681, 1996
- 8) Jansson T, Cowley EA, Illsley NP : Cellular localization of glucose transporter messenger RNA in human placenta. *Reprod Fert Develop* **7** : 1425-1430, 1995
- 9) Hay WW Jr, Mezmarich HK : Effect of maternal glucose concentration on uteroplacental glucose consumption and transfer in pregnant sheep. *Proc Soc Exp Biol Med* **190** : 63-69, 1989
- 10) Hay WW Jr : Placental nutrient metabolism and transport. In Herrera E, Knopp RH (ed) : *Perinatal Biochemistry*, CRC Press, Boca Raton, pp 93-130, 1992
- 11) Hay WW Jr : Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm Res* **42** : 215-222, 1994
- 12) Wittmaack FM, Gavnels ME, Bronner M, et al : Localization and regulation of the human very low density lipoprotein/apolipoprotein-E receptor : Trophoblast expression predicts a role for the receptor in placental lipid transport. *Endocrinol* **136** : 340-348, 1995

* * *

お知らせ(7)

■第25回日本小児栄養消化器病学会

会 期 : 1998年10月7日(水)~8日(木)

会 場 : 通産省工業技術院筑波研究センター 共用講堂
〒305-8561 つくば市東1-1-4

会 長 : 松井 陽 (筑波大学臨床医学系小児科)

招待講演 : (演題名は仮題)

Abnormalities of the Notch Signaling System in Alagille Syndrome

Settara C. Chandrasekharappa (National Institute of Health, Maryland, USA)

細胞間隙の分子機構に関する研究の進歩

月田承一郎 (京都大学)

鎖肛の発症機構

大川治夫 (筑波大学)

新しい輸血関連ウイルスの発見

岡本宏明 (自治医科大学)

シンポジウム (一部公募)

胆道閉鎖症の病因をめぐって

※なお、申込演題の中から選択してワークショップを行います。

問い合わせ先 :

〒305-8575 つくば市天王台1-1-1

筑波大学臨床医学系小児科内

担当 : 須磨崎 亮

TEL. 0298-53-3219 FAX. 0298-53-3214

E-Mail pediatr@md.tsukuba.ac.jp