

## インスリン作用面よりみた妊娠時の糖・脂質代謝 (<特集>リポ蛋白)

著者	豊田 長康, 森川 文博, 清水 克彦, 村田 和平, 杉山 陽一
雑誌名	産婦人科の世界
巻	35
号	6
ページ	573-578
発行年	1983-06-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10076/2659">http://hdl.handle.net/10076/2659</a>

インスリン作用面よりみた  
妊娠時の糖・脂質代謝

豊田 長康 森川 文博 清水 克彦 村田 和平 杉山 陽一

## インスリン作用面よりみた 妊娠時の糖・脂質代謝

豊田 長康\* 森川 文博\* 清水 克彦\* 村田 和平\* 杉山 陽一\*

### はじめに

妊娠時の母体における代謝の様相は非妊娠時に比べて非常に異なっており、また、その代謝調節にあずかる各種のホルモンの動態にも特異的なパターンが認められる。たとえば、血糖については、その日内変動の幅が非妊娠時に比べて大きく、遊離脂肪酸は高値を示し、リポ蛋白に関しては、超低比重リポ蛋白 (VLDL) の上昇などが認められ、そして、これらの栄養素の代謝調節に重要な役割を演じているインスリンの分泌は、妊娠時に著しく亢進している<sup>1,2)</sup>。

インスリンは膵β細胞から分泌される代表的な代謝調節ホルモンで、脂肪、筋、肝など各種の組織に多様な作用を及ぼすことが知られている。たとえば、グルコースの細胞内への取り込み、解糖、グリコーゲン合成、脂肪合成、蛋白質合成などを促進し、脂肪分解を抑制する作用を有し、リポ蛋白代謝に関しても、肝における VLDL 造成の促進や、脂肪細胞におけるリポ蛋白リパーゼの合成を促進する作用があるとされている<sup>3)</sup>。そして、その代謝の流れは、主としてエネルギーの貯蔵の方向に向かうと考えられている。

このインスリン作用の妊娠時における特徴を理解することは、リポ蛋白代謝も含め、妊娠時の糖・脂質代謝の理解に極めて有用なことと思われる。近年、インスリン受容体を初めとして、インスリン作用のメカニズムがしだいに明らかにされつつあり、私どもも、この方面よりの検索を開始して

いる。結論を導くには、まだ検討すべき事項が多く残されているが、現在までに得られた成績をもとに妊娠時の糖・脂質代謝の特異性に関し、インスリン作用面より考察を試みたい。

### 1. 妊娠時のインスリン抵抗性

妊娠時にはインスリンの分泌が亢進し、血中濃度も高値を示すことは従来より諸家<sup>1,4,5)</sup>により報告されている。しかし、インスリンの血糖降下作用にもかかわらず、妊娠時の血糖値は、空腹時に若干の低値傾向を示すものの、それほど低下しない。また、インスリンは脂肪酸の遊離を抑制する作用があるにもかかわらず、血中遊離脂肪酸は高値傾向を示す。これらの一見矛盾している現象に対しては、従来より妊娠時にはインスリンが作用しにくくなる背景が存在する、すなわちインスリン抵抗性が増大するからであると説明されている。この妊娠時のインスリン抵抗性増大に関しては、インスリン依存性糖尿病合併妊婦の血糖コントロールに要する投与インスリン量が妊娠後期に著しく増加することや、インスリン負荷試験において妊娠時のほうが血糖が低下しにくいことなどからも裏づけられている。また最近ではグルコース・クランプ法 (インスリンを持続投与しながら恒常的に血糖値を保つようにグルコースを持続注入し、ある一定のインスリン濃度下でグルコースの消費がどの程度起こるかをみる検査法) という、より精密なインスリン抵抗性試験によっても妊娠時のインスリン抵抗性が再確認されつつある。

次にこのような妊娠時のインスリン抵抗性の増大は、どのようなメカニズムで、またどのような

\* 三重大学医学部産婦人科学教室

因子により生じているのかという点について述べることにする。

## 2. 妊娠時におけるインスリン抵抗性増大のメカニズム

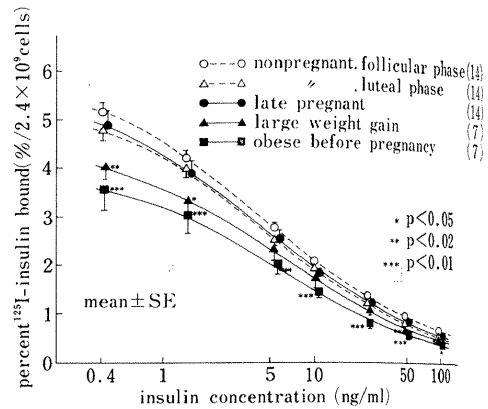
近年、インスリン作用のメカニズムに関する研究が精力的に行なわれ、細胞内の情報伝達様式などなお不明な点も少なくないものの、かなりの細部に至るまでが明らかにされつつある。まずインスリンがその標的細胞に作用する過程の第一歩は、インスリンが細胞表面に存在するインスリン受容体と結合することであることが明らかにされた。そして、インスリン受容体の異常がインスリン抵抗性を引き起こす一つの原因となりうることも分かってきた。たとえば著しい高インスリン血症を呈し、投与インスリンにも反応しにくいとされているインスリン抵抗性糖尿病の一部はインスリン受容体の異常症であることが判明しているし、肥満症などのある程度のインスリン抵抗性を示す病態においても、インスリン受容体の異常(受容体数の減少)が報告されている。そこで私も、まず妊娠時のインスリン抵抗性増大がインスリン受容体の異常によるものかどうか、という点について検討を加えた。

インスリン受容体の検討方法は、インスリンを<sup>125</sup>Iで標識した<sup>125</sup>I-インスリンと細胞とをインキュベートし、一定時間の後に細胞に結合した<sup>125</sup>I-インスリンの割合(結合率)を、その放射能を計測することにより求めるものである。その際、多量の非標識インスリン存在下での<sup>125</sup>I-インスリンの結合率を測定し(これを非特異的結合率と称する)、この値を上述の結合率より差し引き特異的結合率を算出する。そして、種々の濃度の非標識インスリンの存在下で<sup>125</sup>I-インスリンの特異的結合率を求め、Scatchard解析<sup>6)</sup>を行なうことにより、インスリン受容体の数と親和性が計算できる。

測定の対象とする細胞は、脂肪細胞、肝細胞、筋肉などの代表的な標的細胞が望ましいが、ヒトのインスリン受容体を評価する場合には、その入手の容易さのために血球(単核球や赤血球)がしばしば用いられている。

まず、妊婦におけるインスリン受容体の変化を赤血球を用いて検討した<sup>7)</sup>(図1)。非妊婦は卵胞

図1 正常および肥満妊婦における赤血球への<sup>125</sup>I-インスリン結合



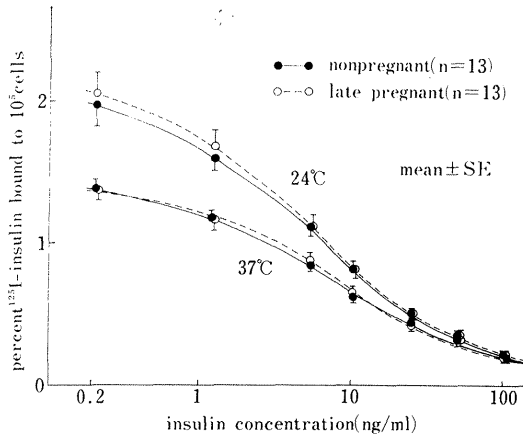
期と黄体期の2群で、妊婦については正常体重の妊婦、妊娠中に体重増加の著しい妊婦(14kg以上)妊娠前より肥満のあった妊婦の3群に分けて検討した。方法はGambhirらに準じ、ヘパリン加血5mlより赤血球を分離し、トリス-ヘブス緩衝液(pH, 8.0, 15°C)に浮遊させ、<sup>125</sup>I-インスリンとともに3.5時間インキュベートし、特異的結合率を求めた。

非妊婦については黄体期のほうが卵胞期よりも<sup>125</sup>I-インスリン結合率は若干低値傾向を示した。正常体重の妊婦は非妊婦と差を認めなかったが、体重増加の著しい妊婦、または妊娠前より肥満のあった妊婦は低値を示した。Scatchard分析により、肥満妊婦における結合率の低下は主として受容体数の減少によると考えられた。以上の成績は、正常妊娠時のインスリン抵抗性増大はインスリン受容体の変化では説明し難いことを示している。ただし、肥満妊婦ではインスリン受容体数の減少が認められ、それによるインスリン抵抗性に加わるものと考えられる。

正常妊娠時のインスリン受容体についての他の報告をみると、受容体数が減少するという報告と減少しないという報告があり、また逆に増加報告を示すという報告もあって、多少の混乱がみられるようである。そこでインスリンの標的細胞の一つである脂肪細胞を用いて、ラットをモデル動物としてインスリン受容体とインスリン作用の関連をさらに詳細に解析する実験を行なった。

妊娠後期ラットの腹腔内脂肪組織をコラゲナー

図 2 妊娠後期ラット脂肪細胞への  $^{125}\text{I}$ -インスリン結合



で処理することにより単離脂肪細胞を調製し、まず  $^{125}\text{I}$ -インスリンの結合率を検討した (図 2)。ヘプサーリン酸緩衝液 (pH, 7.4, 37°C) を用い、細胞と  $^{125}\text{I}$ -インスリンのインキュベーションの条件を 37°C 60 分間または 24°C 90 分間とした。両条件で行なった理由は、最近ある病態では (肥満などの際)、インキュベーション温度の違いにより、多少結合率に異なった成績が得られているからである。妊娠ラット群と非妊ラット群における  $^{125}\text{I}$ -インスリン結合率は、図 2 に示したように両条件下とも各インスリン濃度下で有意差を認めなかった。

次にこの単離脂肪細胞を用いて、インスリン作用が妊娠時にどのように変化しているかを、グルコース酸化能を示標として検討した (図 3)。(1- $^{14}\text{C}$ ) グルコース (2 m Mol) と各種濃度のインスリンおよび単離脂肪細胞を 37°C でインキュベートし、60 分間に発生する  $^{14}\text{CO}_2$  を測定することにより、グルコース酸化能を評価した。単位細胞数あたりのグルコース酸化能は、インスリン非存在下および存在下とも常に妊娠ラットのほうが低値を示した。この成績は、妊娠後期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。

さらに、グルコース酸化過程のどの部位の変化に基づくものであるかを明らかにする目的で、2-デオキシグルコースというグルコースの誘導体を用いて、その細胞内への取り込みに対するインスリン作用を検討した。2-デオキシグルコースは、

図 3 妊娠後期ラット脂肪細胞のグルコース酸化に対するインスリンの作用

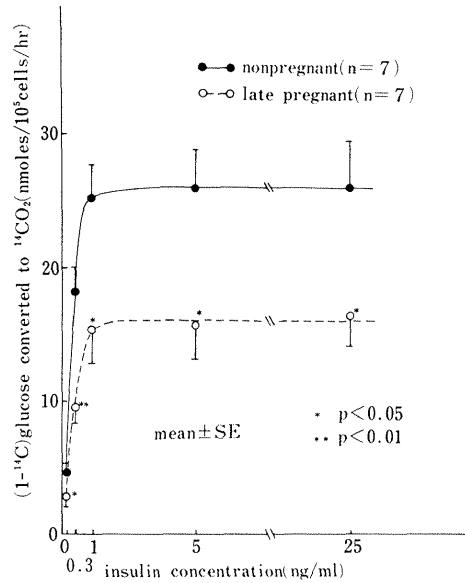
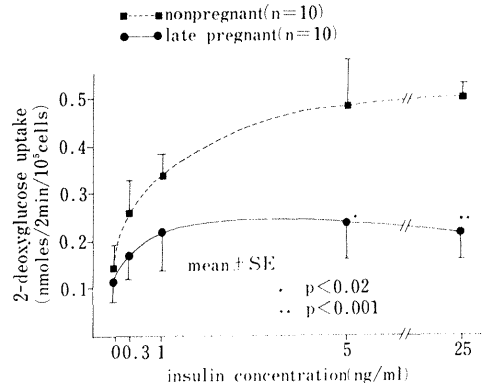


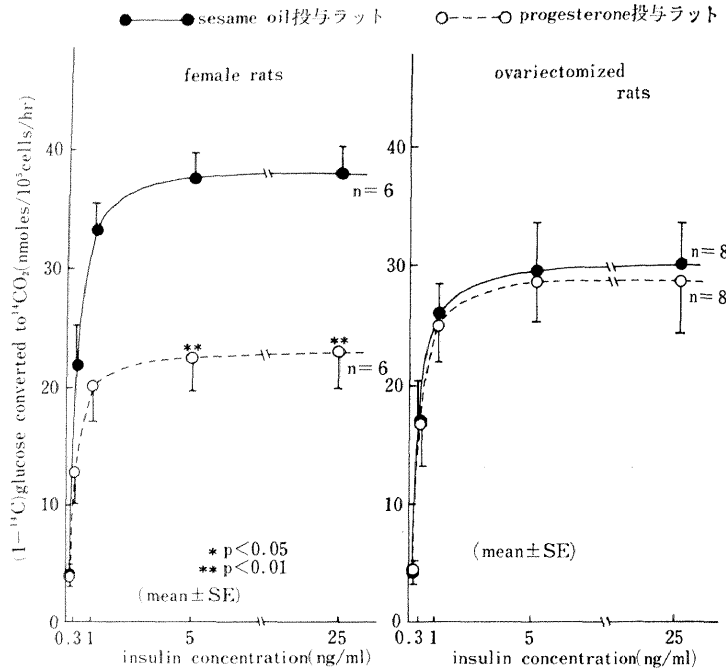
図 4 妊娠後期ラット脂肪細胞の 2-デオキシグルコースの取り込みに対するインスリンの作用



細胞内に取り込まれて後グルコースと同様にリン酸化を受けるが、それ以上代謝されず細胞内に蓄積される。37°C において 2 分間に細胞内に取り込まれる  $^{14}\text{C}$ -2-デオキシグルコースの量は、インスリン非存在下および存在下とも、やはり妊娠ラットのほうが低下傾向を示した (図 4)。この成績はグルコース代謝の非常に初期の段階 (グルコースの膜透過またはそれに引き続くリン酸化反応の段階) において、すでにインスリン抵抗性が認められることを示している。

一方、脂質代謝に関しても、脂肪酸の遊離の抑

図5 プロゲステロン投与ラットの脂肪細胞におけるグルコース酸化に対するインスリンの作用



制を指標としてインスリン作用を検討したところ、妊娠ラットのほうが低下していることを示唆する成績が得られた。すなわち、アドレナリン  $10 \mu\text{M}$  存在下で、脂肪細胞  $50$  万個/ $\text{ml}$  より  $37^\circ\text{C}$   $30$  分間に遊離する脂肪酸を測定したところ、インスリン非存在下で、妊娠ラット  $622 \pm 313$ 、非妊娠ラット  $598 \pm 199$ 、インスリン  $1 \text{ ng/ml}$  存在下で、妊娠ラット  $466 \pm 229$ 、非妊娠ラット  $277 \pm 153$  ( $\mu\text{qE/l}$ ,  $n=6$ ,  $\text{mean} \pm \text{SD}$ ) となった。

以上の成績は、妊娠後期ラットの脂肪細胞では、インスリン受容体に著変がないにもかかわらずインスリン作用が低下していることを意味しており、このことは妊娠時のインスリン抵抗性が主としてインスリン受容体以降の過程 (postreceptor site) の変化に基づくことを示唆するものである。

### 3. 妊娠時のインスリン抵抗性を惹起する因子

このような妊娠時のインスリン抵抗性は、どのような因子により生じているのであろうか。以前より妊娠時には抗インスリン作用を有する種々のホルモンが増加することが知られている。たとえば、性ステロイドホルモン、ヒト胎盤ラクトゲン (hPL と略す)、コルチゾールなどである。し

かし、このような因子のうち、どれが最も重要な役割を演じているのか明らかではない。

そこで私どもは、前述の単離脂肪細胞の系を用いて、これらの因子のうちのいくつかについてインスリン抵抗性を生じ得るかどうかを検討した。

まず性ステロイドホルモンについて検討した。メス去勢ラットにエストロゲン  $0.002 \text{ mg/日}$ 、プロゲステロン  $0.05 \text{ mg/日}$  を単独または両者を同時に  $5$  日間投与し、単離脂肪細胞のグルコース酸化を指標としてインスリン作用を検討した。エストロゲンまたはプロゲステロンの単独投与ではグルコース酸化に関してインスリン抵抗性は認められなかったが、両者を同時に投与した場合はインスリン抵抗性が認められた。また、メス非去勢ラットにプロゲステロンを単独投与したところ、同様に脂肪細胞のインスリン抵抗性が認められた (図5)。この成績は、脂肪細胞のインスリン抵抗性を生じるにはプロゲステロンとエストロゲンの両者が必要であること、しかし、エストロゲンは非妊娠時のレベルが存在すれば十分であることを意味しており、プロゲステロンが妊娠時のインスリン抵抗性増大を生じる重要な因子の一つであることを示唆している。

次に hPL について予備的な実験を行なった。単離脂肪細胞と hPL (20  $\mu\text{g/ml}$ ) とを 3 時間 37°C でインキュベートし、グルコース酸化を指標にインスリン作用を検討した。2 m Mol の ( $1\text{-}^{14}\text{C}$ ) グルコース存在下において脂肪細胞 10 万個が 1 時間に発生する  $^{14}\text{CO}_2$  は、インスリン非存在下で hPL 無添加の時  $3.88 \pm 0.52$ , hPL 添加の時  $6.18 \pm 0.49$ , インスリン 25 ng/ml 存在下で hPL 無添加の時  $18.67 \pm 4.55$ , hPL 添加の時  $18.25 \pm 3.79$  (n moles/ $10^6$  cells/hr, mean  $\pm$  SD, n=4) となり、hPL に関しては明らかなインスリン抵抗性は認められなかった。むしろ、インスリン非存在下でグルコース酸化を促進する傾向がうかがわれた。

hPL はヒト絨毛より産生されるホルモンとされており、その構造が成長ホルモンおよびプロラクチンと似ており、成長ホルモン様作用を有しているゆえに、妊娠時のインスリン抵抗性を生じる因子として従来より注目されてきた。しかし、hPL が in vitro (試験管内) で直接的に細胞のインスリン抵抗性を増大させるという報告はみられないようであり、むしろグルコース酸化を促進する作用などのインスリン様作用が報告されている。また hPL の脂肪分解作用についても、生理的な濃度をはるかに越える濃度で初めて検出されている報告が多いようである<sup>9)</sup>。

一方、最近 hPL 欠損症なる妊娠例が報告されているが<sup>10)</sup>、その耐糖能は正常妊婦と変わらない場合が多く(ただし、1例は耐糖能低下例)、また胎児発育も正常であったということである。また、それらの症例で成長ホルモンが代償的に増加していることもないようである。

成長ホルモンの作用に関しても、in vitro では脂肪細胞のグルコース代謝に関してインスリン様作用を示すという報告が多く、また脂肪分解作用についても、実験に使用した成長ホルモンの精製の程度に左右され、完全な成長ホルモンほど脂肪分解作用が認めにくいという報告もある<sup>10)</sup>。

hPL が妊娠時のインスリン抵抗性に重要な役割を演じているかどうかは、その精製方法や in vitro と in vivo における作用機序の相違などの点も含め、今後さらに検討を要する問題であると見られる。

#### 4. 妊娠時におけるインスリン抵抗性増大の意義

妊娠時にみられるインスリン抵抗性という現象にはどのような目的的な生物学的背景が存在するのであろうか。Freinkel ら<sup>11)</sup> は、従来より妊娠時の代謝を“accelerated starvation”(妊娠時には脂質の動員、すなわち遊離脂肪酸やケトン体の上昇が起こりやすく、空腹時血糖も低下傾向にあり、飢餓状態に移行しやすいと考えられる)と特徴づけ、その意義を胎児の発育に必要なグルコースやアミノ酸の確保(sparing)にあると考えている。

インスリン抵抗性が増大すれば母体のグルコースの消費は少なくなり、その分だけ胎児発育のためのグルコースが確保されるという考え方は確かにもっともであるが、しかし、正常妊娠時には、グルコース代謝に関するインスリン抵抗性を補うに十分と思われる量のインスリンが分泌されている。そのインスリン分泌の亢進とインスリン抵抗性増大とのバランスが、母体の妊娠性適応ひいては胎児発育にとって、極めて重要な意味を有しているのではないかと思われる。たとえば、インスリン抵抗性の増大に比してインスリン分泌が不十分な場合(妊娠糖尿病の場合など)、母体のグルコースの消費が抑えられ、その結果血糖値が上昇し、母体の代謝変調をきたすばかりでなく、巨大児などにみられるように胎児発育にも悪影響を与えることになる。胎児に対するグルコースの sparing は過剰に行なわれても不都合な結果を招来することになるのである。

妊娠時におけるインスリン抵抗性増大およびインスリン分泌亢進の真の意味を明らかにするためには、さらに新しい知見の集積が必要と思われる。妊娠時のインスリン抵抗性の解析に関する研究はその端緒についたばかりであり、私どももそのごく一部、限られた組織での限られた作用のみを検討しただけである。今後、この方面よりの研究が発展し、妊娠時の糖・脂質代謝の特異性の本質が少しでも明らかにされることを期待するものである。

#### 文 献

- 1) Freinkel, N., et al.: Carbohydrate metabolism

- in pregnancy and the newborn 1978. (Sutherland, H. W. and Stowers, J. M. eds), Springer-Verlag, pp. 1, 1979.
- 2) Kalkhoff, R. K., et al. : The diabetic pregnancy : A perinatal perspective (Merkatz, I. R. and Adam, P. A. J. eds), Grune & Stratton, pp. 3, 1979.
  - 3) 山本 清 : ホルモンと脂質の代謝 (共立全書 240), 共立出版, 1982.
  - 4) 杉山陽一, 他 : 糖尿病, 18 : 1, 1975.
  - 5) 村田和平 : 日内分泌誌, 55 : 927, 1979.
  - 6) Scatchard, G. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 51 : 660, 1949.
  - 7) Toyoda, N. : Am. J. Obstet. Gynecol., 144 : 679, 1982.
  - 8) Recio, F., et al. : Revista Española De Fisiología, 35 : 143, 1979.
  - 9) Moshirpur, J., et al. : Obstetrics and Gynecology, 57, (supplement), 6 S, 1981.
  - 10) Frigeri, L. G. : Endocrinology, 107 : 738, 1980.