

多嚢胞性卵巣症候群患者のインスリン 受容体異常に関する分子生物学的研究

(課題番号 05454445)

平成6年度科学研究費補助金 (一般研究(B))
研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 豊田 長康
(三重大学医学部教授)

はしがき

研究課題「多嚢胞性卵巣症候群患者のインスリン受容体異常に関する分子生物学的研究」に対して、平成5年度および平成6年度の2年間にわたり、文部省科学研究費補助金（一般研究B）の交付を受けたので、ここにその研究成果を報告する。

研究組織

研究代表者	豊田 長康（三重大学医学部教授）
研究分担者	伊東 雅純（三重大学医学部附属病院講師）
研究分担者	箕浦 博之（三重大学医学部助手）
研究分担者	田畑 務（三重大学医学部助手）

研究経費

平成5年度	6,300	千円
平成6年度	1,000	千円
計	7,300	千円

研究成果

- 1) 女性の糖質代謝 豊田 長康 投稿中

- 2) GLUT4 Glucose Transporter Gene Expression in Rat Adipose Tissue and Smooth Muscle in conjunction with Pregnancy and Lactation
Tkashi Sugiyama, Akitaka Yamamoto, and Nagayasu Toyoda 投稿中

- 3) The Changes in the Ratio of The Expression of Insulin Gene I and II in the Developing Fetal Rat Pancreas
Kazuhiko Noda ; Mie Medical Journal 1995; 45 (2) : 133-139

- 4) 子宮内膜間質細胞の脱落化に関する組織特異的転写因子
特にPOUドメイン遺伝子について
Tissue specific transcription factors involved in the decidualization of the endometrial stromal cells
箕浦 博之、菅谷 建、沈 暁雄、野田 和彦、豊田 長康
産婦人科治療 VOL. 69 NO. 4 ; 466

- 5) OCT-3B gene expressed in the human endometrium during the process of decidualization
Hiroyuki Minoura, Masato Nishiyama, Ken Sugaya, Kazuhiko Noda, Xiaoxiong Shen,
Nagayasu toyoda 投稿中

- 6) リプロダクションにおける糖質代謝調節の意義
豊田 長康
産婦人科の世界 第45巻4号:275-281

- 7) In Vivo and In Vitro Production of Plasminogen Activator in Ovulation
Mitsuhiko Moriya, Xiaoxiong Shen, Hiroyuki Minoura, Nagayasu Toyoda
投稿中

口頭発表

寺田 厚, 箕浦博之, 浜口元昭, 伊東雅純, 西山真人, 豊田長康
マウス初期胚発育過程における EGF の作用転換に関する検討
第45回日本産科婦人科学会 平成5年4月10日-13日, 大阪

寺田 厚, 箕浦博之, 浜口元昭, 伊東雅純, 豊田長康, 西山真人
マウス初期胚発育過程における EGF の作用転換に関する検討
日本不妊学会中部支部学術集会 平成5年5月15日, 名古屋

寺田 厚, 箕浦博之, 浜口元昭, 伊東雅純, 豊田長康
マウス初期胚発育過程における EGF の作用転換に関する検討
第38回日本不妊学会 平成5年9月11日-12日, 京都

Hiroyuki Minoura, Atsushi Terada, Motoaki Hamaguchi, Nagayasu Toyoda
A Novel POU Homeodomain Gene Specifically Expressed in Human Endometrium during
Decidualization.

8th World Congress on In Vitro Fertilization and Alternate Assisted Reproduction.
September 12-15, 1993. Kyoto

野田和彦, 竹中由起子, 杉山 隆, 永田光英, 田畑 務, 箕浦博之, 豊田長康
糖尿病母体由来のラット胎仔における, インスリン I, II 遺伝子発現比の違いについて
第9回糖尿病と妊娠に関する研究会 平成5年12月4日, 東京

箕浦博之, 菅谷 健, 寺田 厚, 浜口元昭, 豊田長康
子宮内膜の脱落膜化に伴い発現する POU ドメインを持つホメオボックス遺伝子の cDNA ク
ローニング
第46回日本産科婦人科学会 平成6年4月9日-12日, 東京

野田和彦, 竹中由起子, 杉山 隆, 永田光英, 田畑 務, 箕浦博之, 豊田長康
糖尿病母体由来のラット胎仔における, インスリン I, II 遺伝子発現比の違いについて
第46回日本産科婦人科学会 平成6年4月9日-12日, 東京

野田和彦, 竹中由起子, 杉山 隆, 永田光英, 田畑 務, 豊田長康
ラット胎仔における, インスリン I, II 遺伝子発現比の推移について
第37回日本糖尿病学会 平成6年5月11日-13日, 徳島

野田和彦, 竹中由起子, 杉山 隆, 永田光英, 田畑 務, 豊田長康
ラット胎仔における, インスリン I, II 遺伝子発現比の推移について
第30回日本新生児学会 平成6年7月17日-19日, 静岡

野田和彦, 杉山 隆, 永田光英, 出口月雄, 伊東雅純, 豊田長康
ラット胎仔における, インスリン I, II 遺伝子発現比の推移について
第 18 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会 平成6年8月19日-20日, 金沢

K.Noda, H.Minoura and N.Toyoda

The Changes of the Expression of Insulin Gene I / II mRNA in the Developing Rat Pancreas.

XIVth Congress of International Federation of Gynecology and Obstetrics. September 25-30, 1994. Montreal, Canada

箕浦博之, 菅谷 健, 豊田長康

子宮内膜の脱落膜化に伴い発現する POU domain を持つホメオボックス遺伝子
第 39 回日本不妊学会 平成6年10月26日-28日, 富山

T.Sugiyama, N.Toyoda

Management of diabetic pregnancy.

The 2nd International Conference on Health Technology in the Field of Diabetes. November 4-5, 1994. Kyoto

K.Noda, T.Sugiyama, M.Nagata, T.Tabata, H.Minoura, T.Deguchi and N.Toyoda

The Changes of the Expression of Insulin Gene I / II mRNA in the Developing Rat Pancreas.

15th International Diabetes Federation Congress. November 6-11, 1994. Kobe

T.Sugiyama

Glucose Transporter 4 Gene Expression in Rat Adipose and Muscles Tissues in Conjunction with Pregnancy and Lactation. 2nd International Symposium on Diabetes and Pregnancy in the 90's. March 19-23, 1995. Jerusalem Israel

箕浦博之, 守屋光彦, 沈 暁雄, 菅谷 健, 豊田長康

子宮内膜間質細胞の脱落膜細胞への分化過程における Oct-3B 遺伝子発現動態に関する検討
第 48 回日本産科婦人科学会 平成7年4月22日-25日, 名古屋

杉山 隆, 野田和彦, 出口月雄, 豊田長康

ラット妊娠・授乳期の骨格筋および脂肪組織における Glucose Transporter 4 遺伝子発現に関する検討

第 48 回日本産科婦人科学会 平成7年4月22日-25日, 名古屋

野田和彦, 杉山 隆, 箕浦博之, 出口月雄, 豊田長康

ラット胎仔の体重差による インスリン I, II 遺伝子発現比の違いについて
第 48 回日本産科婦人科学会 平成7年4月22日-25日, 名古屋

研究成果概要

多嚢胞卵巣症候群は無排卵の大きな原因の1つであるが、その病態はまだ解明されていない。現在までに、さまざまな機序が提案されているが、統一的に説明できるものはなく、各種の疾患からなる症候群であると考えられる。多嚢胞卵巣症候群の中でも、男性ホルモンの高値とインスリン抵抗性を呈する群があり、その病態に興味を持たれるが、高インスリン血症と男性ホルモンのどちらが原因か、あるいはどちらが無排卵の原因なのか、よくわかっていない。また、現在までに発見された多くのインスリン受容体異常症では、多嚢胞卵巣症候群を呈することが知られている。本研究では、多嚢胞卵巣症候群の病態の一端を、インスリン抵抗性の面から解明する目的で開始した。

まず、中等度の高インスリン血症と男性ホルモン高値を呈する多嚢胞卵巣症候群の症例において、リンパ球からDNAを抽出し、インスリン受容体の遺伝子配列を検討した。しかしながら、それらの症例においては、残念ながらインスリン受容体遺伝子のDNA配列に異常は認められなかった。したがって、これらの症例におけるインスリン抵抗性は受容体以降のpostreceptor levelの異常であると考えられた。postreceptor levelのどこに異常があるかどうかについては、今回の検討では明らかにできず、インスリン受容体面からのアプローチには行き詰まりを来した。

インスリン抵抗性、性ホルモン、無排卵の関係を追求していくためには、それぞれの機序について現在の知識よりも基礎的な検討が必要と考えられ、性ホルモンとインスリン抵抗性の関係、および、より基礎的な排卵の分子的機序について検討を行った。性ホルモンとインスリン抵抗性の関係については、まず性ステロイドホルモンが高値となる妊娠時において、インスリン抵抗性の分子的機序を明らかにすることを試みた。すなわち妊娠時のラットにおいて、インスリン感受性組織におけるGLUT4蛋白およびmRNAの発現について検討し、それらが妊娠末期に低下する事を見出した。また、排卵過程の分子的な機序については、排卵周辺期におけるTPA遺伝子の発現の時間的変化について検討し、排卵におけるTPA遺伝子発現がダイナミックに変化することを見出し、その排卵過程の関与について興味ある知見を得た。

今後、多嚢胞性卵巣症候群のインスリン抵抗性の機序を解明するために、今回得られた知見をもとに、性ステロイドホルモン、インスリン抵抗性、無排卵における相互関係の解明をさらに追求していきたいと考える。