



Influences of placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition on glucose metabolism in the offspring of rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 三枝, 弘和 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1144

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 291号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	三 枝 弘 和		
論文題目	Influences of placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition on glucose metabolism in the offspring of rats (胎盤性 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase の阻害が仔ラットの糖代謝に与える影響)		

博士(医学) 三 枝 弘 和

論文題目

Influences of placental 11β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibition on glucose metabolism in the offspring of rats

(胎盤性 11β -hydroxysteroid dehydrogenaseの阻害が仔ラットの糖代謝に与える影響)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

11β -hydroxysteroid dehydrogenase (11β -HSD) はtype 1 およびtype 2 の2種類が確認されており、type 2 の異常はapparent mineralocorticoid excess に代表されるように高血圧の要因として知られ、type 1 は近年糖代謝との関連が注目されている。一方、胎児期に過剰のglucocorticoidに曝露されると、児に発育障害や将来的な高血圧、耐糖能の低下などを引き起こすことを示唆する報告が最近なされるようになり、胎盤に存在する 11β -HSD type 2 は母親由来の活性型の glucocorticoid を不活性型に変換することによって一種のバリアー機能を果たしていると考えられている。

そこで我々は胎盤の 11β -HSDの阻害が、仔ラットの成年期における糖代謝に与える影響について検討した。

〔材料及び方法〕

- 1) 生後8週の雌ラットに 11β -HSDの阻害薬であるカルベノキシロン12.5mgを1日1回交配時より出産時まで連日皮下注射し(CBX群)、対照として同様に生食を連日皮下注射した(CON群)。
- 2) 仔ラットの出生体重を測定した。
- 3) 生後1年時に、仔ラットの血中HbA1cの測定と2g/kgの経口グルコース負荷試験を施行し、尾静脈採血にて血糖およびC-peptideを測定した。
- 4) その後、肝と腎を摘出しRNA抽出を行い、ノーザンブロッティング法を用いて 11β -HSD type 1 およびtype 2 の発現を検討した。
- 5) 肝と腎において 11β -HSD type 1 および type 2 の活性を、薄層クロマトグラフィーを用いて corticosterone (B) から11-dehydrocorticosterone (A) への変換率より算出した。

〔結果〕

- 1) 出生体重はCBX群 5.3 ± 0.2 g (平均値 $\pm$ SD)、CON群 6.7 ± 0.6 gでCBX群に有意な低下を認めた。(p < 0.0001)
- 2) 血中HbA1cはCBX群 7.3 ± 1.8 %、CON群 4.8 ± 0.3 %とCBX群に有意な上昇を認め(p < 0.01)、経口グルコース負荷試験においてもCBX群で耐糖能の低下を示した。
- 3) ノーザンブロッティング法にて、腎における 11β -HSD type 2 ならびに肝における 11β -HSD type 1 の遺伝子発現はCBX群において有意な減少を示した。(p < 0.05)
- 4) CBX群の酵素活性はCON群に比較して、腎の 11β -HSD type 1 が94.0%、type 2 が87.7%、肝のtype 1 が86.1%と減少傾向を示したが、腎の 11β -HSD type 2 に関してのみ有意な低下であった。(p < 0.01)

〔考察〕

胎盤の 11β -HSDを阻害することによって、仔ラットの出生体重の減少ならびに将来的な耐糖能の異常、 11β -HSD系の部分的な抑制が認められた。これらは胎盤の 11β -HSDのバリアー機能の障害により胎内において過剰なグルココルチコイドに曝露されることに起因すると考えられる。

一方、最近の疫学的研究において低出生体重児は将来的に糖尿病の発症率が高いことが報告されており、原因不明の低出生体重児の中に胎盤の 11β -HSDの活性が低下している例が含まれている可能性も考えられる。

〔結論〕

胎盤の 11β -HSDの阻害が将来的な耐糖能の異常ならびに 11β -HSDの酵素活性の抑制に関与していることが示され、胎内における環境が成人病の発症に関与している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

胎盤に存在する 11β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ（以下 11β -HSD）タイプ2は母体由来のグルココルチコイドを不活性型に代謝することによって胎仔が過剰のグルココルチコイドに曝露されることを防いでいると考えられている。

申請者らは妊娠ラットに 11β -HSD阻害剤を連日投与することによって仔ラットの成長後の糖代謝がどのような影響を受けるかを検討した。

方法としては、 11β -HSD阻害剤としてカルベノキサロン（以下CBX）を用いた。生後1年時に血糖値、C-ペプチド、HbA1cを測定し、経口グルコース負荷試験（以下OGTT）を施行した。また、肝臓と腎臓における 11β -HSDの発現をノーザンブロット法を用いて検索し、また酵素の活性を測定した。

出生体重は妊娠時CBX投与仔ラット（以下CBX仔ラット）が対照仔ラットより低かった。成長後の実験ラットでは耐糖能（OGTT）が対照ラットより低く、HbA1cは対照より高く、また腎臓の 11β -HSDタイプ2は明らかに低下していた。

以上のように、妊娠中胎盤の 11β -HSD活性を阻害された仔ラットは成長時に耐糖能の異常を示した。これは胎仔が過剰なグルココルチコイドに曝露された結果ではないかと考察された。胎生期におけるそのような曝露がなぜ後年耐糖能の低下を導くのかという興味ある問題を提起した点が評価されるとともに、出生以後の体重や糖代謝の経過を明らかにすることが今後の課題として期待される。

この論文内容に関連して審査の過程で次のような質疑応答がなされた。

- 1) 生後1年という時期を選んだ理由はなにか
- 2) 1年後に 11β -HSDの発現が低下している機構について
- 3) CBX仔ラットの出生後の体重変化について
- 4) 生後血糖値(OGTT)とC-ペプチドレベルの経過について
- 5) 生後グルココルチコイドレベルの経過について
- 6) 11β -HSD発現量と酵素活性の平行性について
- 7) 11β -HSD活性の測定法の詳細について
- 8) 11β -HSD mRNA定量の基準になにを用いたか

- 9) ACTHレベルはどうなっているか
- 10) 1年後の肝臓、脾臓の組織像はどうか
- 11) 実験デザインについて
- 12) 結果の統計処理について

これらの試問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 藤 田 道 也

副査 教授 中 村 浩 淑 副査 講師 金 山 尚 裕