



Streptozotocin-induced diabetes in the pregnant rat reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in placenta and fetal kidney

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤澤, 泰子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/261

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 441号	学位授与年月日	平成17年 3月15日
氏名	藤澤泰子		
論文題目	<p>Streptozotocin-induced diabetes in the pregnant rat reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in placenta and fetal kidney (妊娠ラットにおけるストレプトゾトシン糖尿病は、胎盤と胎仔腎臓の 11β-水酸化ステロイド脱水素酵素 2 型の遺伝子発現を低下させる)</p>		

博士(医学) 藤澤 泰子

論文題目

Streptozotocin-induced diabetes in the pregnant rat reduces 11 beta - hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in placenta and fetal kidney

(妊娠ラットにおけるストレプトゾトシン糖尿病は、胎盤と胎仔腎臓の11 β -水酸化ステロイド脱水基酵素2型の遺伝子発現を低下させる)

論文の内容の要旨

[はじめに]

糖尿病合併妊娠から出生した群が、その後の耐糖能異常・肥満・インスリン抵抗性・インスリン非依存性糖尿病・高血圧の危険群となっていることが疫学的研究において報告されている。この事実は動物実験においても確認されているが、機序に関してはいまだ不明である。

11 β -水酸化ステロイド脱水基酵素(11beta - hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)は2つのアイソザイムを有するグルココルチコイド(GC)の前受容体調節酵素である。Type 1は肝・脂肪組織などに存在する。一方type 2は、活性型グルココルチコイドを不活性型に変換する酵素であり、腎臓等と胎盤にミネラルコルチコイド(MC)受容体とともに存在し、その遺伝子異常は高血圧の要因として知られている。また、胎児期の過剰なGCへの曝露が、その後の高血圧や耐糖能異常につながる事が知られており、胎盤に存在する11 β -HSD type 2は母親の高濃度のGC曝露より胎児を守っていると考えられる。そこで糖尿病合併妊娠からの出生群における高血圧発症に関して、胎盤および胎仔腎臓における11 β -HSD type 2に注目し検討した。

[材料ならびに方法]

- 1) 9週齢の雌SDラットを交配後、妊娠0日にstreptozotocin 35mg/kgを経静脈に投与しインスリン依存性糖尿病妊娠ラットを作成した(diabetic群)。対照ラットには、溶媒であるクエン酸ナトリウム液を投与した(control群)。
- 2) 妊娠20日に母ラットを麻酔後、帝王切開術を施行し胎仔および胎盤を取り出した後、心穿刺にて母体血を採取。胎仔は体重を測定し断頭にて胎仔血を採取した後、腎臓を摘出した。
- 3) 母体及び仔ラットの血漿コルチコステロン値とC-peptide値をRIA法を用いて測定した。
- 4) 胎盤及び胎仔腎臓における11 β -HSD type 2 mRNA発現をノーザンブロット法にて解析した。

[結果]

- 1) 糖尿病母体(diabetic mothers)の胎仔(diabetic fetus)の体重は、対照(control fetus)に比べて有意に低かった。(diabetic fetus 2.58 ± 0.06 g; control fetus 3.27 ± 0.08 g, $p < 0.001$)。
- 2) diabetic群では、母体と胎仔のいずれも、対照に比べて高血糖を示した(diabetic mothers, 28.1 ± 1.2 mmol/l; control mothers, 5.1 ± 0.3 mmol/l, $p < 0.001$; diabetic fetus, 16.6 ± 1.1 mmol/l; control fetus, 2.3 ± 0.3 mmol/l, $p < 0.001$)。
- 3) 母体において、diabetic群の血漿コルチコステロン値は、対照に比べて有意な低下を認めた。一方胎仔においては、両群間で有意な差を認めなかった(diabetic mothers, 391.07 ± 35.60 ng/ml; control mothers, 673.66 ± 93.09 ng/ml, $p < 0.001$; diabetic fetus, 267.26 ± 19.37 ng/ml; control fetus, 279.98 ± 22.01 ng/ml; $p = 0.67$)。

- 4) 血漿C-peptideは、母体および胎仔のいずれもdiabetic群が対照に比べ有意に低い値を示した(diabetic mothers, 221.4 ± 66.5 pM; control mothers, 946.4 ± 131.5 pM, $p < 0.001$; diabetic fetus, 1490.4 ± 132.9 pM; control fetus, 2725.1 ± 114.1 pM, $p < 0.001$)。
- 5) 妊娠20日における胎盤および胎仔腎臓における11 β -HSD type 2 mRNAの発現は、diabetic群において有意に低下していた。

[考察]

腎臓における11 β -HSD type 2の働きは、GCを不活性化することにより、GCのMC受容体への作用を抑制していると考えられる。糖尿病母体の胎仔腎臓における11 β -HSD type 2の遺伝子発現の低下は、その後の高血圧の発症の原因の一つとなっている可能性が考えられる。これまでの研究で、胎児期の過剰なGCへの曝露は、胎児に発育遅延を引き起こすのみならず、将来的な高血圧や糖尿病へ繋がることが確認されている。糖尿病群における胎盤の11 β -HSD type 2 mRNAの発現低下は、糖尿病合併妊娠における、胎児期のGC代謝の動揺の可能性を示している。

[結論]

糖尿病合併妊娠ラットモデルにて、胎仔の子宮内発育遅延を認め、胎盤・胎仔腎臓において、11 β -HSD type 2の遺伝子発現の低下が示された。糖尿病合併妊娠での、胎児期において、GC代謝が変化している事は、その後の高血圧発症の機序の一つである可能性を示している。

論文審査の結果の要旨

妊娠糖尿病の母体から出生した児は将来高血圧、糖尿病などの生活習慣病になる頻度が高いことがBakerらにより提唱され、胎児由来生活習慣病として注目されている。最近の研究によると妊娠糖尿病の母体の母体から出生した児は、その後耐糖能異常・肥満・インスリン抵抗性を伴いやすいことが報告されている。機序として妊娠糖尿病の病態から発生する胎児高グルコルチコイド(GC)血症が、胎児由来生活習慣病発症につながることを指摘されている。胎盤には11 β -水酸化ステロイド脱水基酵素(11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)のtype 2が存在し、活性型グルコルチコイドを不活性型に変換する作用をもつ。胎盤に存在する11 β -HSD type 2は母体の高濃度のGCを不活化し高濃度のGCの暴露より胎児を守っていると考えられる。申請者らは11 β -HSD type 2の活性低下が胎児に多量のグルコルチコイド暴露を発生させこのことが胎児由来生活習慣病発症と関連するのではないかと推察した。申請者らは上記仮説を証明すべく糖尿病合併妊娠ラットモデルにおける胎盤および胎仔腎臓における11 β -HSD type 2に注目し検討した。

動物は妊娠ラットを用い、糖尿病は妊娠0日にstreptozotocinを経静脈に投与することにより作成した。溶媒であるクエン酸ナトリウム液を投与したものをコントロールとした。妊娠20日に胎仔および胎盤を取り出した後、母体血、胎仔血も採取した。胎盤及び胎仔腎臓における11 β -HSD type 2 mRNA発現をノーザンブロッティング法にて解析した。申請者らは以下の興味深い成績を得た。

- 1) 糖尿病母体群の胎仔の体重は、コントロールに比べて有意に低かった。
- 2) 胎盤および胎仔腎臓における11 β -HSD type 2 mRNAの発現は、糖尿病母体群において有意に低下していた。

