

視床下部におけるインスリン抵抗性が肝臓での糖代謝を変化させ高血糖を引き起こす機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2015-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 深見, 達弥 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2843

P-09 視床下部におけるインスリン抵抗性が肝臓での糖代謝を変化させ 高血糖を引き起こす機構の解析

○ 深見 達弥

飯塚病院・産婦人科

【目的】子宮内胎児発育遅延で出生した児はエネルギー収支バランスが摂食過多に傾くことで肥満発症のリスクが増加する。肥満発症の機構を解明するために子宮内胎児発育遅延で出生した児の摂食中枢（視床下部弓状核）での摂食を抑制するインスリンシグナル（pAkt/Akt）、摂食に関与する神経伝達物質（NPY；摂食促進，POMC；摂食抑制）の発現を解析し過食を引き起こすこと、中枢におけるインスリンシグナル伝達不全（インスリン抵抗性）が肝臓での糖代謝（糖新生関連遺伝子：PEPCK，G6Pase，解糖関連遺伝子：Glucokinase）に関与し、高血糖の一因となることをラットモデルを用いて検討した。

【方法】子宮内胎児発育遅延児を出生するために母胎ラットは妊娠 10 日目から 21 日目（21 日目に分娩）まで 50% のカロリー制限を行った。出生した児に 4 週齢で脳室内カテーテルを挿入し、5 週齢で子宮内胎児発育遅延群と対照群における食物摂取量を測定した。6 週齢では子宮内胎児発育遅延群（インスリン脳室内投与群、非投与群）と対照群（インスリン脳室内投与群、非投与群）で視床下部弓状核 mRNA（NPY，POMC）およびタンパク質（pAkt/Akt）、肝臓 mRNA（PEPCK，G6Pase，Glucokinase）およびタンパク質（pAkt/Akt）の発現解析を行った。

【成績】子宮内胎児発育遅延群は対照群に比べ出生時に約 19% の低体重を認めた（ 6.12 ± 0.14 vs 7.57 ± 0.08 g）が 6 週齢においては体重差を認めなかった。子宮内胎児発育遅延児は対照群に比べ視床下部弓状核 NPY mRNA 発現増加（1.8 倍）、POMC mRNA（0.3 倍）、pAkt/Akt 比（0.8 倍）発現の低下を認め約 1.2 倍の摂食量増大を認めた。子宮内胎児発育遅延児は対照群に比べインスリン濃度、血糖値が増加していた。中枢性にインスリンを投与しても肝臓での pAkt/Akt 比に有意差は認めなかったが、PEPCK mRNA（1.6 倍）、G6Pase mRNA（1.4 倍）の発現は有意に増加しており、Glucokinase 発現は有意差がなかった。

【考察】子宮内胎児発育遅延児は摂食中枢におけるインスリン抵抗性を示しインスリンの作用の減弱が過食、満足感の欠如を引き起こし、摂食量増大による肥満発症の一因となっている。中枢性インスリン投与が肝臓におけるインスリンシグナルの変化には直接は影響を与えず糖代謝遺伝子の発現を変化させたのは迷走神経の肝臓枝を通じた働きによるものと推測される。摂食中枢におけるインスリンシグナル伝達障害は肝臓における糖代謝にも影響を与え肥満の発症とともに高血糖、糖尿病の発症素因となっている。