

Title	High concentration of glucose decreases glucose transporter-1 expression in mouse placenta in vitro and in vivo
Author(s)	小倉, 一宏
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/42950">http://hdl.handle.net/11094/42950</a>
DOI	
rights	
Note	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	小倉 一宏
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 14825 号
学位授与年月日	平成 11 年 5 月 28 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	High concentration of glucose decreases glucose transporter-1 expression in mouse placenta <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> (高濃度のグルコースによるマウス胎盤の glucose transporter (GLUT) 1 発現量の抑制)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二 (副査) 教授 奥山 明彦 教授 宮崎 純一

## 論文内容の要旨

【目的】 グルコースは胎児発育にとって不可欠な物質である。グルコースは、母体から胎児へ輸送されるが、これは主に胎盤に存在する glucose transporter (GLUT) 1 を介する促進拡散によることが知られている。糖尿病合併妊娠では胎盤は高血糖環境下におかれるが、高血糖が胎盤の GLUT1 レベルに及ぼす影響については明らかではない。今回、マウス胎盤初代細胞培養系および糖尿病合併妊娠モデルマウスを用いて、高濃度のグルコースが胎盤 GLUT1 レベルに及ぼす影響について検討した。

【方法】 I. 妊娠 11 日目のマウス胎盤初代細胞培養系を用い(1)-(4)の実験を *in vitro* で行った。(1)高濃度のグルコース (22 mM=400 mg/dl) を 5 日間添加し、これがグルコースの取り込みに及ぼす影響を  $^3\text{H}$ -2 deoxyglucose の取り込み実験で検討した。(2)高濃度のグルコースを 4 日間添加し、これの leucine および serotonin の取り込みに及ぼす影響をそれぞれ、 $^3\text{H}$ -leucine、 $^3\text{H}$ -serotonin の取り込み実験で検討した。(3)高濃度のグルコースによる胎盤 GLUT1 mRNA 量および蛋白量に及ぼす影響をそれぞれ Northern blot 法、Western blot 法で検討した。(4) Insulin が胎盤におけるグルコースの取り込みに影響を及ぼすか否かを  $^3\text{H}$ -2 deoxyglucose の取り込み実験で検討した。

II. 妊娠 8 日目のマウスに streptozotocin (STZ: 200 mg/kg) を腹腔内投与し (STZ 群) 血糖値を 250 mg/dl 以上とし、母獣高血糖が胎盤と胎児発育に及ぼす影響を(5)、(6)の項目について *in vivo* で検討した。(5)妊娠 12 日目の母獣・胎子の血糖値と胎盤・胎児重量を測定した。(6)妊娠 12 日目の STZ 群の胎盤総 GLUT 蛋白量、GLUT1 蛋白量および GLUT1 mRNA 量をそれぞれ  $^3\text{H}$ -Cytochalasin B 結合実験、Western blot 法および Northern blot 法で測定し、対照群と比較検討した。

【成績】 I. マウス胎盤初代細胞培養系では、(1)対照群 (5.5 mM=100 mg/dl) に比し、高濃度のグルコース添加群 (22 mM) では、2 deoxyglucose の取り込みは培養 2 日目から 5 日目まで有意に抑制された。また、その抑制効果は添加するグルコース濃度依存性であった。(2)高濃度のグルコースは leucine、serotonin の取り込みには影響を及ぼさなかった。(3)高濃度のグルコース添加により GLUT1 蛋白量、mRNA 量は対照に比し有意に抑制された。(4) Insulin は 2 deoxyglucose の取り込みには影響を及ぼさなかった。

II. STZ で誘発した糖尿病合併妊娠モデルマウスでは、(5)STZ 群では対照群に比し、母獣および胎仔血糖値の増加、胎盤および胎仔重量の減少を有意差をもって認めた。(6)STZ 群の胎盤では総 GLUT 蛋白量、GLUT1 mRNA 量および蛋白量はともに対照に比し有意に減少した。

【総括】 高濃度のグルコースがマウス胎盤の GLUT1 レベルを抑制することが明らかとなった。このことより、グルコースが胎盤の GLUT1 を制御する因子の 1 つであることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、(1)マウス胎盤初代細胞培養系において、高濃度のグルコースが、対照に比し GLUT1 mRNA および蛋白発現を有意に抑制し、細胞内グルコースの取り込みも有意に減少した。(2)妊娠 8 日目のマウスに streptozotocin (STZ) を投与して誘発した糖尿病合併妊娠モデルのマウス (STZ 群) では、対照群に比し、有意な胎仔血糖値の上昇および胎仔重量の減少を認めた。また、STZ 群の胎盤における GLUT1 mRNA および蛋白発現量は、対照群に比し有意に減少した。このように申請者は、*in vitro* および *in vivo* において高濃度のグルコースがマウス胎盤の GLUT1 発現を抑制することを初めて明らかにした。

本研究の結果は、糖尿病合併妊娠の母体から胎児へのグルコース輸送のメカニズムを明らかにしていくうえで重要な知見であり、学位の授与に値すると思われる。