

187 胎児(仔)の発育, 成長における IGF-I および IGF-II の意義

横浜市立大学

大塚尚之, 茂田博行, 多賀理吉, 水口弘司

〔目的〕胎児(仔)の発育, 成長に成長因子が重要な役割りを果たしている可能性が指摘されているが, 詳細は未だ不明である。そこで胎児(仔)における Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) および IGF-II の細胞増殖効果, その受容体の分析から, fetal development におけるこの2つの成長因子の意義について検討した。〔方法〕ヒト胎児および ICR 系マウス胎仔皮膚由来の線維芽細胞を 10% FBS-Medium-199 にて培養後, 培養液中に $1\text{ ng/ml} \sim 100\text{ ng/ml}$ の IGF-I または IGF-II を添加し, これらの細胞増殖効果を ^3H -thymidine uptake より検討した。次に, 頭腎長が 9, 17, 22 mm の各種胎令のマウス胎仔より得られた肝, 肺, 脳, 消化管における IGF-I 受容体を ^{125}I -IGF-I を用いて分析した。〔成績〕IGF-I および IGF-II はともにヒトおよびマウス胎児(仔)の培養細胞に対して約 1.5 倍の有意の DNA 合成促進作用を示し, IGF-II は, IGF-I に比較して低濃度の 1 ng/ml の濃度で最も高い増殖効果を示した。IGF-I 受容体の解離恒数は $7.81 \times 10^{-9}\text{ M}$ で, その受容体は胎仔の各組織に認められ, 肝で 22.5 ± 6.0 , 肺 9.6 ± 2.0 , 脳 4.0 ± 0.1 , 消化管 $6.6 \pm 0.1\text{ fmol/mgprotein}$ と肝において最も高かった。一方, 胎仔発育過程における IGF-I 受容体の変化は, 肝において, 54.1 ± 1.9 (頭腎長 9 mm), 23.2 ± 1.8 (17 mm), $8.1 \pm 0.2\text{ fmol/mgprotein}$ (22 mm) と胎仔の成長とともに有意に減少した。〔結論〕培養した胎児(仔)細胞に対して IGF-I と IGF-II はともに細胞増殖効果を有し, また胎仔組織における IGF-I 受容体の存在およびその胎令による変化から, IGF-I と IGF-II が胎児(仔)の発育に重要な役割りを果たしていることが示唆された。

188 母児関連の糖代謝異常と児発育因子 (インスリン関連ペプチド) — *in vivo* 及び *in vitro* 肝 glycogen 合成能を中心として —

神戸大学医学部

小林 秋雄, 森川 肇, 武内 享介, 上田 康夫, 船越 徹, 山崎 敦子, 望月 真人

〈目的〉母児関連の糖代謝環境が児発育に及ぼす影響を insulin 及びその関連ペプチドの作用面から検討した。

〈方法〉(1) *in vitro* 実験系: D₂₁ ラット胎仔肝細胞を WE (10% FCS 加) にて初代培養し培養48時間後より無血清下で insulin 或は Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) を $10^{-12} \sim 10^{-7}\text{ M}$ 添加すると共に培養液中 glucose 濃度を 0 ~ 800 mg/dl に変化させた。添加24時間後に肝細胞 glycogen 合成量及び glycogen synthase, phosphorylase 活性を測定した。

(2) *in vivo* 実験系: STZ 投与妊娠ラットに NPH insulin を投与し様々な高血糖環境を作成した。D₂₁ に胎仔を摘出しその肝 glycogen 量及び insulin とその関連ペプチドの動態を検討した。

〈成績〉培養胎仔肝細胞において insulin 及び IGF-1 は共に synthase 活性の増加を介して glycogen 合成を促進した。一方, 培養液中 glucose 濃度を増加させると肝 glycogen 量は dose-dependent に増加し, これは insulin 或は IGF-1 の添加によってさらに促進された。他方, *in vivo* 高血糖妊娠ラットからの胎仔肝 glycogen 含量は母体平均血糖値が 230 mg/dl を示す個体で最大となり, それを越える高血糖では逆に漸減した。またこれらの胎仔血中 insulin と IGF-1 のレベル及び胎仔重量は肝 glycogen の変化と正の相関を示した。

〈結論〉母体高血糖の胎児代謝内分泌及び児発育への影響には明らかな臨界血糖値が存在する。この臨界値は胎児代謝臓器(肝)の側よりはむしろ糖-糖代謝制御ホルモン(胎児成長因子) — 児発育という一連の cascade — なかでも insulin を含む胎児成長因子の産生調節機構の側に依存するものと思われる。