

P-376 細胞性粘菌由来の生理活性物質 Differentiation-Inducing Factor (DIF) の下垂体に対する作用

群馬大¹, 同生体調節研究所生理活性物質センター²
 安部由美子¹, 伊吹友二¹, 峯岸 敬¹, 久保原禪²

【目的】DIF は、細胞性粘菌の柄細胞分化誘導因子として同定された低分子アルキルフェノンである。哺乳類の細胞に対しては、腫瘍由来の細胞株で増殖抑制や分化誘導作用を示すことが報告されており、そのシグナル伝達には、Akt/PKB が関与している可能性が示唆されている。しかし、下垂体に対する作用は不明であるため前葉ホルモン分泌に対する作用を検討した。【方法】実験には DIF の中で柄細胞分化誘導活性の最も高い DIF-1 を用いた。(1) 8週齢雄ラット下垂体前葉を半切し20μM の DIF-1 存在下で2時間インキュベートしメディウムのホルモンを測定した。(2) 前葉の初代単層培養細胞に20-100μM の DIF-1 を添加し2-10時間後の培養液中のホルモンを測定した。(3) ラット下垂体腫瘍由来細胞 GH3 に DIF-1 を添加後ホルモンを測定し、Western blotting により Akt/PKB を検出した。【成績】(1) 下垂体より分泌された LH, FSH, TSH, PRL, GH の濃度は、DIF-1 添加群で、 350 ± 47 ng/ml, 267 ± 46 ng/ml, 571 ± 50 ng/ml, 3.4 ± 0.2 μg/ml, 30.4 ± 2.6 μg/ml (mean $\pm$ SE, n=4), 対照群で 332 ± 39 ng/ml, 271 ± 36 ng/ml, 446 ± 62 ng/ml, 5.4 ± 0.1 μg/ml, 35.9 ± 1.4 μg/ml で、DIF-1 添加により PRL 分泌の有意な低下を認めた (P<0.01)。(2) 前葉培養細胞で DIF-1 により、用量依存性、時間依存性の PRL 分泌の抑制を認めた。(3) 100μM の DIF-1 添加後2時間で GH3 cell よりの PRL 分泌は対照群の40%まで抑制され、添加群、対照群ともに Akt/PKB が検出されたが、DIF-1 添加による活性化は確認できなかった。【結論】DIF が下垂体前葉細胞からの PRL 分泌を選択的に抑制することを明らかにした。分泌抑制の機序については今後の検討が必要と考える。

P-377 プロラクチンノックアウトマウスを用いた糖代謝の表現型に関する解析

三重大¹, 大阪府立母子保健総合医療センター²
 杉原 拓¹, 杉山 隆², 日下秀人¹, 豊田長康¹

【目的】プロラクチン (PRL) は種々の生理作用を有するホルモンであるが、糖代謝に及ぼす影響は未だ明らかではない。これまでの報告によると PRL は in vitro で膵臓β細胞において insulin 分泌を促し、一方では insulin 抵抗性を惹起する作用があるとされている。我々は PRL の糖代謝に及ぼす影響を検討するため PRL ノックアウトマウスを用い糖代謝に関する表現型を解析した。【方法】8週, 16週, 24週齢の PRL の野生型, ヘテロ, ホモ欠損型マウスを用い、耐糖能を調べるため腹腔内糖負荷試験 (intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT)) を、insulin 抵抗性を調べるため insulin tolerance test (IPITT) を行った。投与する glucose および insulin は2mg/体重 (g), 0.75mU/体重 (g) を用いた。負荷前と負荷後15分, 30分, 60分, 90分および120分に血糖値の測定を行った。【成績】IPGTT の結果、ヘテロ欠損型マウスは野生型に比し、負荷後30,60,120分にて有意に血糖値が低下した。またホモ欠損型マウスの負荷後15, 30, 60, 120分の血糖値は野生型に比し有意に血糖値は低かった。IPITT ではヘテロ欠損型マウスの血糖値は野生型に比し、各時間において insulin による血糖低下を示し、ホモ欠損型マウスは野生型に比し同様に血糖値が低下した。【結論】PRL ノックアウトマウスでは野生型より耐糖能は良好であった。その機序として PRL の insulin 感受性に対する関与が示唆される。今回の結果はノックアウトマウスを用いて個体としての PRL の糖代謝に対する作用を初めて明らかにしたものである。

P-378 周術期における血清レプチン値の推移に関する研究

鹿児島大¹, 同麻酔科²
 吉満伸幸¹, 相良光正², 堂地 勉¹, 永田行博¹

【目的】leptin は視床下部を介して生体のエネルギー代謝調節に関与する。我々は以前、手術前後で血中 leptin 値を測定し、術後の leptin 上昇に外科的 stress が関与していると推論した。今回は、麻酔の影響を含めた術中、術後の leptin 値の推移とそれに関与する種々の因子について詳細に研究した。【方法】全麻下に腹式子宮全摘術を受けた25例 (45.4 $\pm$ 4.4歳) を対象にした。基礎値、全麻直後、術中 (1.2hr), 術後 (8hr, +1, +3日) の leptin 値を測定した。同様の7点で血糖, NEFA, insulin (INS), cortisol (C), epinephrine (E), norepinephrine (NE), dopamine (DA) 値を測定した。その結果に基づいて、leptin, stress hormone, 血糖値の推移とそれらの相互の関連性を求めた。【成績】1) leptin 値は基礎値の 6.3 ± 3.8 から術中2hr の $3.9 \pm 2.3^*$ へと低下し、術後+1日の peak (13.7 ± 9.0 ng/ml**) に向けて増加した。2) INS は 3.8 ± 1.4 から全麻直後の $3.2 \pm 1.5^*$ へと低下し、術後8hr の peak (10.9 ± 6.6 μU/ml**) に向けて増加した。3) E は全麻直後低下し、術中2hr の peak に向けて増加した。INS と E は初期低下後再上昇する形で推移し、これに leptin 値は time lag をもって追従した。4) C と血糖は基礎値から術後8hr の peak に向け約2倍に増加した。5) leptin 基礎値は INS (r=0.51*) とのみ相関した。全麻直後 leptin 値は INS (r=0.59**) とのみ相関した。術後+1日の leptin 値は INS (r=0.63**), C (r=0.58**), 血糖 (r=0.58**) と相関した。6) 吸入麻酔群 (n=15) と静麻群 (n=10) で leptin 値や stress hormone の推移に差はなかった。(*P<0.05, **P<0.01) 【結論】leptin 値は全麻下術中に低下し、術後上昇した。このような leptin の動態に一貫して関わっているのは insulin のみであることが示された。