

# 学術情報センター電子図書館サービス

日本産科婦人科学会誌 JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY VOL. 34, NO. 3, PP. 339-346, 1984 (昭和59, 3月)

## Prolactin の脂質代謝に及ぼす影響

東京大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 坂元正一教授)

合 阪 幸 三

### Effects of Prolactin on Lipid Metabolism

Kohzo AISAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

(Director: Prof. Shoichi Sakamoto)

**概要** Prolactin (PRL) の脂質代謝に及ぼす影響を高 PRL 血症患者及び家兎について検討し、以下のことが明らかとなった。

1) 高 PRL 血症患者において、血中 PRL 値と血中中性脂肪 (TG) 値とは有意の相関を示した ( $r=0.417$ ,  $p<0.05$ )

2) 非妊成熟家兎において、o-PRL 投与により食餌自由摂取下で血中 TG 値は有意に上昇を示した。

3) 非妊成熟家兎において、o-PRL 投与により血中 lipoprotein lipase 活性に有意の変化は認められなかった。

4) *In vitro* の incubation 実験で、家兎の肝・小腸・脂肪組織から medium 中に放出された脂肪成分は o-PRL 添加により有意の変化を示さなかったが、 $^{14}\text{C}$ -acetate を添加し組織中の脂肪分画への  $^{14}\text{C}$  のとりこみを検討したところ、肝において o-PRL 添加により有意に上昇を示した。また肝より抽出した脂肪分画中の TG 分画においても  $^{14}\text{C}$  のとりこみは o-PRL 添加により有意に亢進していた。

5) 家兎胎仔に o-PRL 30iu を胎仔腹腔内に投与することにより48時間後の血中 TG、遊離脂肪酸、cholesterol、glucose 値はそれぞれ control に比して有意に上昇を示した。

以上のことから PRL は血中脂質とくに TG を上昇させ、その作用機序としては肝に直接作用し肝において TG 合成を促進することが示唆された。また妊娠中期から末期にかけて母体・胎児血中、羊水中に急増する PRL は、この時期に一致して胎児が著しい脂肪蓄積を行うことと密接な関係をもつことが考えられた。

**Synopsis** Effects of prolactin (PRL) on lipid metabolism were examined in the patients with hyperprolactinemia and rabbits. Significant correlation between serum PRL and triglyceride (TG) levels was observed in the patients with hyperprolactinemia ( $r=0.417$ ,  $p<0.05$ ). Serum TG levels in non-pregnant adult rabbits were elevated in feeded states by the administration of o-PRL. Marked changes were not observed in the activity of plasma lipoprotein lipase in rabbits by the administration of o-PRL, but in *in vitro* experiments, the up-take of  $^{14}\text{C}$ -acetate into lipid fraction of rabbit liver slice significantly increased by the addition of o-PRL. These findings suggest that PRL activates TG synthesis in liver and consequently increases serum TG levels. The serum levels of TG, free fatty acid, cholesterol and glucose significantly rose in rabbits' fetuses after the administration of o-PRL intraperitoneally. These facts also suggest that the high levels of PRL in maternal and fetal serum and amniotic fluid may have some roles in the growth of the fetus through lipid metabolism.

**Key words:** Prolactin • Lipid metabolism • Hypertriglyceridemia • Lipoprotein lipase activity

### 結 言

Prolactin (PRL) は各種の動物で極めて多彩な生理作用を有することが知られている。例えば魚類での体内  $\text{Na}^+$  保持作用、両生類での変態への関与、鳥類ではハトの嚙嚢乳形成作用、抱卵、育雛

時の哺育斑形成等、下等脊椎動物では体内の水、電解質のバランス維持、あるいは reproduction に関連した生態学的行動変化に関係し、外部環境への適応に不可欠なホルモンということが出来る。しかし進化が進むにつれてその作用も変り、哺乳

# 学術情報センター電子図書館サービス

560

rTOLACTINの脂質代謝に及ぼす影響

日産婦誌54巻9号

類では卵巣の steroid 代謝への作用, ヒトでは乳腺刺激作用が主なもので, 生殖生理との関係が重要なものとなる<sup>6)</sup>. PRL は以上述べたように, 下等動物では生命維持に不可欠なホルモンであるが, 哺乳類では一般に血中 PRL 濃度は低値であり, 非妊時の PRL の生理的意義に関しては不明な点が多い. 一方妊娠時には母体血中 PRL は中期から末期にかけて増加し, また胎児血中および羊水中の PRL も著増し<sup>5)15)</sup>, その生理的意義について研究が進められているが未だ明らかではない. これまで PRL と脂質代謝との関係は, ハト<sup>7)9)</sup>や授乳ラットの乳腺組織<sup>10)12)17)</sup>などでの成績が報告されているのみである. 近年 PRL は哺乳動物の胎生期における肺成熟に関係し, それは胎仔(児)肺の surfactant 産生を促進する作用によることが注目されている<sup>8)11)</sup>.

Surfactant の本体は磷脂質で, その産生が促進されることは胎仔(児)においても脂質代謝に対して PRL が影響をもつ可能性を示唆している. 妊娠中期から末期にかけて胎児は著明な体重増加, 脂肪蓄積を行うが, この変化が妊娠末期にかけて急増する PRL によつて脂質代謝が影響されるためであるならば, 高 PRL 血症を呈する非妊婦人において脂質代謝動態を究明することによつて高濃度の血中 PRL の脂質代謝への影響を知ることが出来ると考えられる. それ故本研究では, まずヒトにおいて高 PRL 血症患者の血中各種脂質を測定してその脂質代謝動態を知り, 次いで非妊成熟家兎および家兎胎仔を用いた in vivo, in vitro の動物実験を行い PRL の脂質代謝への作用機序を検討した.

## 研究対象および研究方法

### 研究対象

高 PRL 血症(血中 PRL 値 $>30\text{ng/ml}$ )の女性患者 80 例(18~39歳), 133検体の早朝空腹時の血中の中性脂肪(TG), 遊離脂肪酸(FFA), cholesterol(chol.), glucose を測定し, 血中 PRL 値との相関を検討した. 動物実験では非妊または妊娠白色成熟家兎(体重 3~4 kg, 4~5カ月齢)を用いて行つた.

### 試薬類

試薬は全て特級を用いた. ovine PRL (o-PRL) は Sigma 社製, (Lot No. 20F-0108, 38.9iu/mg), ヘパリンは Novo 社製, (ヘパリンナトリウム 1000iu/ml), イントラリピド®はミドリ十字社製, (Lot No. 09230106), <sup>14</sup>C-1-acetic acid sodium salt は NEN 社製, (Lot No. 1179-013, 23.1 $\mu$ Ci/mg), 薄層クロマトグラフィー(TLC)プレートは Merck 社製, (シリカゲル 60, F<sub>254</sub>, No. 9020-064) のものを用いた.

### 測定法

TG は吸着剤を用いない Soloni 法<sup>14)</sup>(アセチルアセトン法)により, FFA は Itaya-Ui 法を改良し, 発色剤としてバソクプロイン, ハイドロキノンをういた久城法<sup>15)</sup>により, 総 chol. は Kiliani 反応による Zak 抽出法<sup>16)</sup>により, free chol. はジギトニン沈殿法<sup>16)</sup>により分離し, それぞれ比色法を用いて測定した. Ester 型 chol. 値は, 総 chol. 値より free chol. 値を差し引いて求めた. Glucose は酵素反応を利用した glucose-oxidase 法により グルコライザー®(三共製薬社製)を用いて測定した. 血中 PRL は第 1 ラジオアイソトープ社製のキットを用い, RIA 法により測定した.

血中 lipoprotein lipase (LPL) 活性はイントラリピド®を基質として 30分及び 60分間 incubate し, 基質から遊離した FFA を測定して, 3 $\mu$  mole FFA/1.2ml (LPL 活性として 0.5 $\mu$  mole FFA/ml/min. に相当, palmitate 64.1mg/100ml chloroform 含有)の標準液を用いて作成した検量線より LPL 活性を求める久城らの方法<sup>3)</sup>により測定した(図 1).

放射能の測定は Aloka 液体シンチレーションカウンター, LSC-700 型を用いた. 採取した血液は直ちに 4°C にて 3000rpm, 15分間遠沈し, 測定まで -20°C にて凍結保存した. 試料は測定時に室温で解凍し, 再凍結, 再解凍した際の測定値誤差を避けるため, 以上全ての測定が終了するまで 4°C にて冷蔵保存した.

測定値の推計学的処理は Student の t 検定によつた.

### 動物実験法

#### 実験 1 :

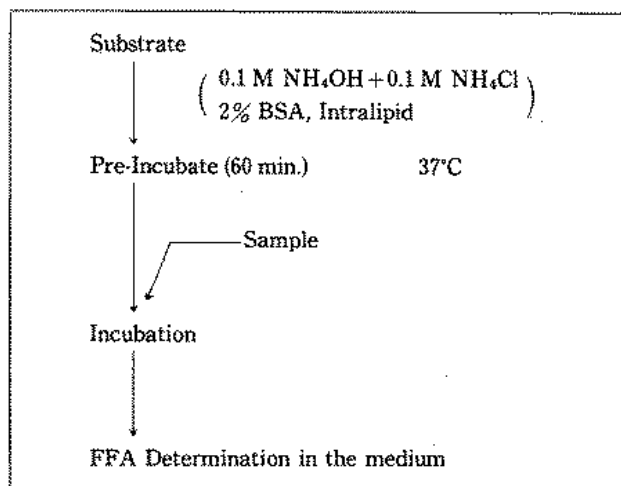
# 学術情報センター電子図書館サービス

1982年5月

巻 数

561

図1 Determination of lipoprotein lipase activity



PRL 投与による血中脂質動態の変化を検討するために、食餌摂取群と絶食群の2群に分けた非妊成熟家兔（計60羽）5羽ずつに *o*-PRL 0, 10, 50, 100, 200, 400iu を生食 3 ml に溶解して朝 9 時に筋注し、投与前および投与 2, 4, 6, 8, 10, 24 時間後の 7 回採血し、血中の TG, FFA, chol., glucose を測定した。なお食餌摂取群は、自由に食餌（オリエンタル社実験動物用固型飼料, RC-4）を摂取させた群であり、絶食群は実験開始 24 時間前より実験終了まで 48 時間水分のみを投与し絶食させた群である。

## 実験 2 :

家兔において PRL の血中 LPL に対する作用を検討するため、非妊雌家兔（計 30 羽）を食餌自由摂取群、絶食群の 2 群に分け、それぞれ 5 羽ずつに *o*-PRL 200iu を筋注し、3, 6, 9 時間後にヘパリン 10iu/kg を耳静脈より投与し、対側耳からヘパリン投与前、投与後 10, 20, 30 分に 0.1M クエン酸ナトリウムを 1/10 量添加して 5ml 採血し、直ちに混和して氷中に保存した。次いで 4°C にて 2,500rpm, 5 分間遠沈して血漿を分離し LPL 活性を測定した。

## 実験 3 :

脂質代謝に対する PRL の作用を *in vitro* で検討するため、24 時間絶食後、非妊成熟家兔の肝・小腸、後腹膜脂肪組織をネブタール麻酔下に摘出し、それぞれ 6~7g をカミソリを用いて 1~2mm にスライスし、Krebs-Ringer bicarbo-

nate buffer (2% bovine serum albumin, 10mM glucose 含有, pH 7.4) 10ml を medium として O<sub>2</sub> flash, 37°C の条件下で 30 分間 pre-incubate し、次いで medium を交換し各容器ごとに <sup>14</sup>C-1-Na-acetate を 2μCi/0.0864mg, *o*-PRL を 100iu, あるいは 200iu 添加し、1, 2, 4 時間 incubate した。Incubation 終了後 medium 中の TG, FFA, chol. を測定し、次いで、組織スライスより脂肪分画を Blich-Dyer 法を改良した Kates の方法<sup>2)</sup>により抽出し、脂肪分画中の <sup>14</sup>C の放射能を測定した。さらに脂肪分画を TLC (展開溶媒; 石油エーテル: ジエチルエーテル: 氷酢酸 = 90:10:1, v/v) により TG, FFA, chol. 分画に分離し、各分画のヨウ素蒸気により発色したスポット部分をプレートよりかき取り、クロロホルム:メタノール (2:1, v/v) で抽出してそれぞれの放射能を測定した。

## 実験 4 :

胎子の脂質代謝に対する PRL の作用を検討するため家兔胎子を用いて実験した。妊娠家兔を妊娠 26 日で開腹し、経子宮壁的に一側の子宮角内の胎仔腹腔内に *o*-PRL 3, 30iu を 0.2ml の生食に溶解して投与し、対照として対側の子宮角内の胎仔に同量の生食を投与した。妊娠 28 日に再開腹し、胎子を摘出して直ちに断頭採血し血中の TG, FFA, chol., glucose を測定した。

## 研究成績

### I. 高 PRL 血症患者における血中脂質動態

高 PRL 血症患者 80 例の 133 検体について、血中 PRL 値と脂質との相関を検討したところ、血中 PRL 値と血中 TG 値とは相関係数 0.417 ( $p < 0.05$ ),  $Y = 0.0477X + 70.6$  と有意の相関を示し、PRL はヒトにおいて血中 TG を上昇させ、脂質代謝と何らかの関係をもつと考えられた (図 2)。次に高 PRL 血症患者を血中 PRL 値が 30~100ng/ml, 100~1,000ng/ml, 1,000ng/ml 以上の 3 群に分けて、それぞれの血中 TG 値を比較検討したところ、図 3 のように血中 PRL 値が 30~100ng/ml の群では血中 TG 値は  $98.6 \pm 46.4$ mg/dl ( $n = 10$ ,  $M \pm S.D.$ , 以下同じ), 100~1,000ng/ml の群では  $104.9 \pm 80.6$ mg/dl ( $n = 23$ ), 1,000ng/ml 以上の群

# 学術情報センター電子図書館サービス

562

Prolactin の脂質代謝に及ぼす影響

日産婦誌34巻5号

図2 Serum triglyceride in hyperprolactinemia

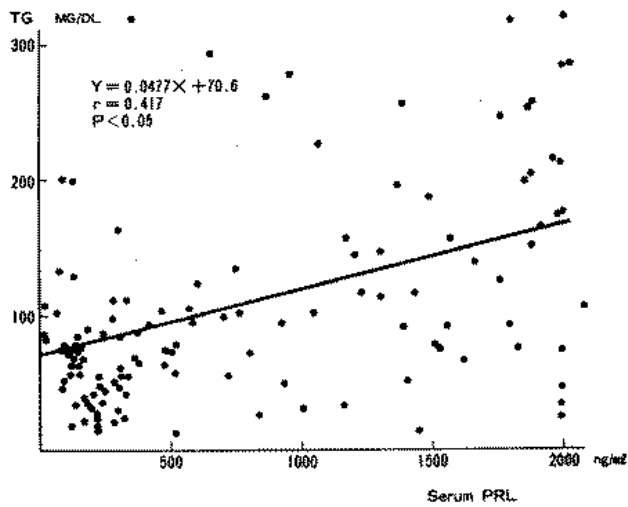
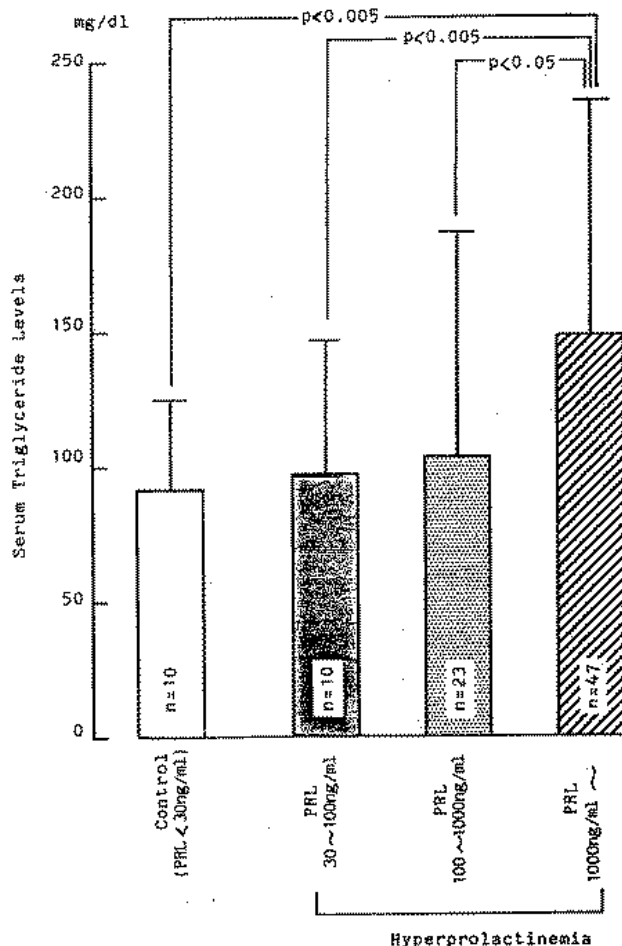


図3 Serum triglyceride levels in patients with hyperprolactinemia (M±S.D.)



では $148.0 \pm 87.2$ mg/dl ( $n=47$ )で、血中PRL値が1,000ng/ml以上の群では、血中PRL値が30~100ng/mlの群および100~1,000ng/mlの群

のいずれに対しても血中TG値は有意の上昇を示した( $p < 0.005$ ,  $p < 0.05$ )。また血中PRL値が30ng/ml以下の正常対照群の血中TG値は $94.3 \pm 32.5$ mg/dl ( $n=10$ )で、血中PRL値が30~100ng/mlの群および100~1,000ng/mlの群のいずれにおいても血中TG値は正常対照群に比して有意の差は認められなかつた。なお同時に測定した血中FFA, chol., glucose値に関しては、血中PRL値が30ng/ml以下の群, 30~100ng/mlの群, 100~1,000ng/mlの群, 1,000ng/ml以上の群の4群においてそれぞれ、FFA ( $M \pm S.D.$ ,  $\mu$ Eq/l):  $321.4 \pm 198.4$ ,  $304.3 \pm 204.2$ ,  $296.3 \pm 232.4$ ,  $312.4 \pm 264.3$ , chol. ( $M \pm S.D.$ , mg/dl):  $190.2 \pm 64.0$ ,  $195.3 \pm 76.2$ ,  $172.9 \pm 82.4$ ,  $184.2 \pm 54.3$ , glucose ( $M \pm S.D.$ , mg/dl):  $89.2 \pm 12.5$ ,  $90.0 \pm 21.2$ ,  $87.3 \pm 19.2$ ,  $95.2 \pm 13.1$ , といずれも有意の差は認められなかつた。

以上のことからPRLはヒトにおいて血中TGを上昇させ、脂質代謝に何らかの関係をもつことが考えられた。

## II. PRL投与による脂質代謝への影響

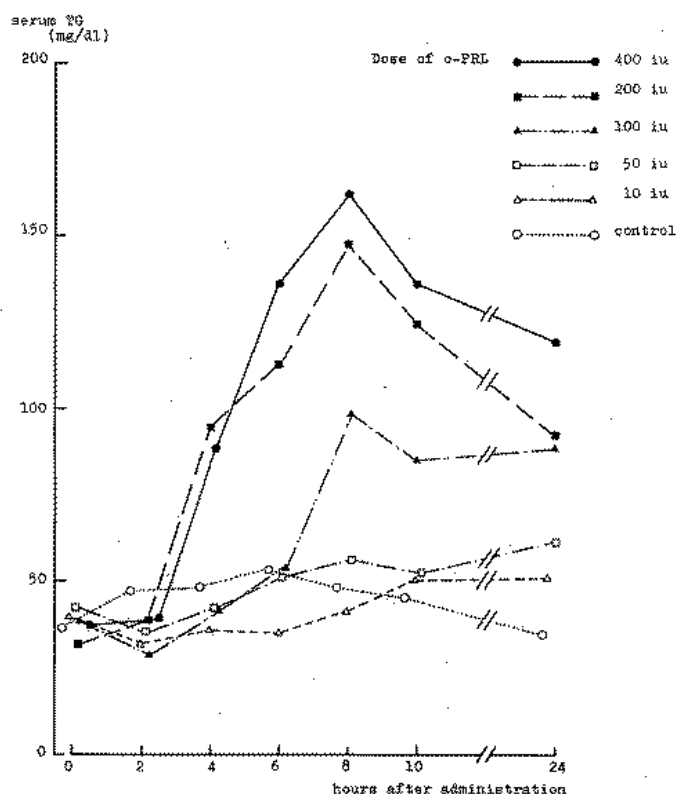
1) 非妊成熟家兔における血中脂質動態の変化  
食餌自由摂取群において、100, 200, 400iuのo-PRL投与により、投与4時間後より生食を投与した対照群(実験開始後24時間TGは $29.1 \sim 69.4$ mg/dlの間にあり、ほとんど変動しなかつた。)に比して血中のTGが投与量に比例して有意に上昇を示し、8時間後にそれぞれ $99.5 \pm 27.2$ ,  $147.1 \pm 37.7$ ,  $162.8 \pm 26.3$ mg/dlの最高値となり、24時間後も高値を持続した。しかし10, 50iu投与群では対照と同じくほとんど血中TG値の変化はみられなかつた(表1, 図4)。また同時に測定した血中のFFA, chol., glucose値は対照群, o-PRL 10, 50, 100, 200, 400iu投与群のいずれにおいても実験開始後24時間それぞれFFA:  $78.3 \sim 432.5 \mu$ Eq/l,  $84.2 \sim 356.3 \mu$ Eq/l,  $74.3 \sim 412.5 \mu$ Eq/l,  $91.3 \sim 395.2 \mu$ Eq/l,  $63.9 \sim 347.5 \mu$ Eq/l,  $77.6 \sim 452.3 \mu$ Eq/l, chol.:  $37.3 \sim 128.9$ mg/dl,  $34.3 \sim 124.2$ mg/dl,  $56.3 \sim 112.9$ mg/dl,  $63.2 \sim 134$ mg/dl,  $50.5 \sim 124.8$ mg/dl,  $42.3 \sim 131.2$ mg/dl, gluco-

表1 Effects of o-PRL on serum TG levels in fed rabbits (M±S.D.)

		Dose of o-PRL					
		Control	10 iu	50 iu	100 iu	200 iu	400 iu
Hours after Administration	Before	35.2±5.6	40.0±14.1	43.4±12.9	38.6±11.5	31.7±6.2	38.1±3.9
	2	45.7±7.7	31.6±12.7	33.5±6.8	35.2±9.1	38.7±10.0	39.6±9.6
	4	48.0±7.3	36.0±12.7	42.5±9.8	41.6±14.5	93.5±28.1****	87.5±31.7*****
	6	54.2±6.1	35.6±15.1	51.3±9.4	54.7±18.9	112.2±33.8***	135.3±19.1*
	8	49.9±14.3	42.0±16.6	57.1±23.6	99.5±27.2****	147.1±37.7**	162.8±26.3*
	10	46.8±14.7	50.3±13.0	52.5±7.8	85.0±31.7	123.4±36.9**	135.5±17.6*
	24	34.8±5.0	52.8±28.2	60.4±33.9	89.6±32.7****	90.3±9.1**	118.1±33.7**
		n=5	n=5	n=5	n=5	n=5	n=5

\*P&lt;0.001, \*\*P&lt;0.005, \*\*\*P&lt;0.01, \*\*\*\*P&lt;0.02, \*\*\*\*\*P&lt;0.05

図4 Mean values of serum TG levels in fed rabbits after administration of o-PRL



se: 58~99mg/dl, 52~94mg/dl, 57~115mg/dl, 49~96mg/dl, 53~102mg/dl, 48~112mg/dl と各群ともほとんど同じ範囲で変動しており、推計学的にも有意の変化は認められなかった。

一方絶食群においては、o-PRL 200iu 投与により血中 TG 値は21.3~56.3mg/dl で、絶食対照群の22.9~52.3mg/dl とほとんど同じ範囲で変動しており、また同時に測定した血中の FFA, chol., glucose もそれぞれ o-PRL 200iu 投与群、絶食対

照群において FFA: 86.5~424.5 $\mu$ Eq/l, 78.3~394.3 $\mu$ Eq/l, chol.: 41.2~114.3mg/dl, 42.5~121.3mg/dl, glucose: 39~93mg/dl, 42~115mg/dl とやはりほとんど同じ範囲で変動し、推計学的にもいずれも有意の変化を示さなかった。

以上のことから、o-PRL は家兎において食餌自由摂取の状態では dose responsive に血中の TG を上昇させることが明らかとなった。

#### 2) 非妊成熟家兎血中 lipoprotein lipase 活性への影響

食餌自由摂取群の10, 20, 30分値は、対照群で生食投与3時間後においてそれぞれ $0.061 \pm 0.033$ ,  $0.051 \pm 0.029$ ,  $0.029 \pm 0.011 \mu$  mole FFA/ml/min. で、o-PRL 200iu 投与3時間後ではそれぞれ $0.047 \pm 0.015$ ,  $0.037 \pm 0.012$ ,  $0.035 \pm 0.010 \mu$  mole FFA/ml/min. であり、絶食群では対照群 $0.049 \pm 0.013$ ,  $0.048 \pm 0.018$ ,  $0.038 \pm 0.020 \mu$  mole FFA/ml/min., o-PRL投与群 $0.057 \pm 0.013$ ,  $0.043 \pm 0.021$ ,  $0.040 \pm 0.025 \mu$  mole FFA/ml/min. で、両群ともに有意の変化はみられなかった。またo-PRLを投与して6, 9時間後のいずれにおいても投与3時間後とほとんど同じLPL活性が測定され、これらのことからo-PRL投与によるLPL活性への影響は認められなかった。

以上の実験結果から、非妊成熟家兎におけるo-PRL投与による血中TGの上昇は、血中のLPL活性の低下によるものではないことが明らかとなった。

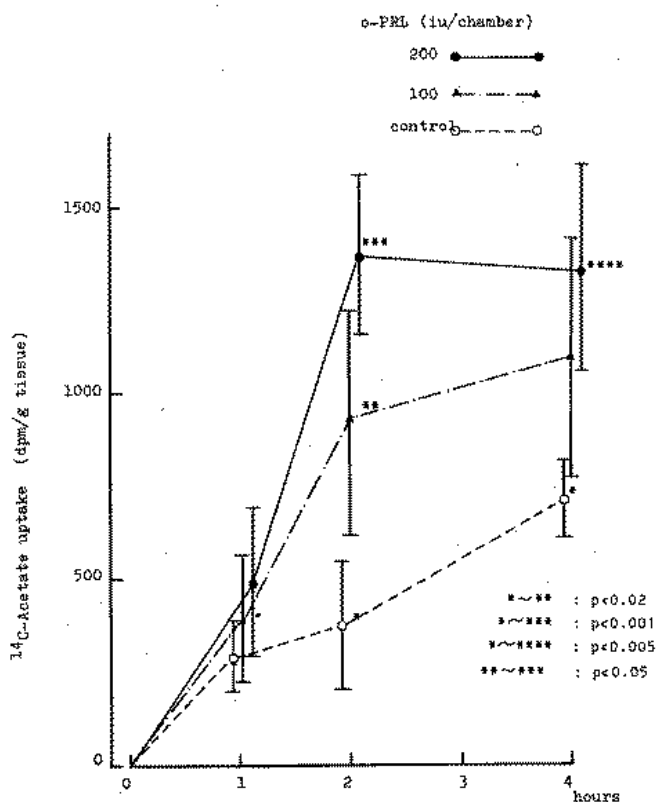
### 3) 非妊成熟家兎組織による $^{14}\text{C}$ -acetate の uptake への o-PRL 添加の影響

家兎の肝, 小腸, 後腹膜脂肪組織を用いた incubation 実験において, 組織からの medium 中への TG, FFA, chol. の放出は incubation 1 時間後において o-PRL 100iu 添加 ( $n=5$ ) により対照 ( $n=5$ ) に比してそれぞれ, 肝: TG ( $M \pm S.D.$ , mg/g tissue)  $1.26 \pm 0.65$ , vs.  $1.32 \pm 0.76$ , FFA ( $M \pm S.D.$ ,  $\mu\text{Eq/g tissue}$ )  $0.19 \pm 0.10$  vs.  $0.22 \pm 0.16$ , chol. ( $M \pm S.D.$ , mg/g tissue)  $1.38 \pm 0.81$  vs.  $1.52 \pm 0.77$ , 小腸: TG  $0.60 \pm 0.41$ , vs.  $0.72 \pm 0.50$ , FFA  $0.021 \pm 0.014$ , vs.  $0.019 \pm 0.010$ , chol.  $0.44 \pm 0.20$  vs.  $0.42 \pm 0.16$ , 脂肪組織: TG  $2.42 \pm 1.17$ , vs.  $2.31 \pm 1.50$ , FFA  $1.29 \pm 0.62$  vs.  $1.32 \pm 0.76$ , chol.  $0.50 \pm 0.24$ , vs.  $0.48 \pm 0.21$  といずれも有意の差は認められなかつた. Incubation 2, 4 時間後においても同様に有意の変化は認められず, また o-PRL 200iu 添加によつてもやはり有意の変化は認められなかつた.

$^{14}\text{C}$ -acetate の各組織中の脂肪分画へのとりこみ実験では, 肝において o-PRL 100iu 添加により  $^{14}\text{C}$ -acetate の脂肪分画へのとりこみが incubation 2 時間後 ( $921.9 \pm 306.8 \text{ dpm/g tissue}$ ,  $n=5$ ) に, 対照 ( $376.4 \pm 170.7 \text{ dpm/g tissue}$ ,  $n=5$  (2 時間)  $708.6 \pm 104.7 \text{ dpm/g tissue}$ ,  $n=5$  (4 時間)) に比して有意に ( $p < 0.02$ ) 亢進していた. 200iu 添加では 2, 4 時間 incubation でそれぞれ  $1365.9 \pm 213.9$ ,  $1326.9 \pm 277.7 \text{ dpm/g tissue}$  ( $n=5$ ) で対照に比してやはり有意に ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.005$ ) 亢進していた (図 5).

この変化は添加した o-PRL に dose responsive で 200iu 添加群では 100iu 添加群に比べて 2 時間の incubation で有意にとりこみが亢進を示していた ( $p < 0.05$ ). 以上のことから, o-PRL は家兎肝に作用してその脂肪合成を亢進させている可能性が示唆された. しかし小腸, 後腹膜脂肪組織においては incubation 1 時間後の  $^{14}\text{C}$ -acetate のとりこみは o-PRL 添加によりそれぞれ対照 ( $807.2 \pm 261.6$ ,  $1239.8 \pm 350.0 \text{ dpm/g tissue}$ ) と比して, 100iu 添加群 ( $870.6 \pm 495.8$ ,  $1489.4 \pm 361.4 \text{ dpm/g tissue}$ ), 200iu 添加群 ( $863.2 \pm 361.5$ ,

図 5 Effect of o-PRL on rabbit liver uptake of  $^{14}\text{C}$ -Acetate in vitro ( $M \pm S.D.$ ,  $n=5$ )



$1224.8 \pm 361.6 \text{ dpm/g tissue}$ ) いずれにおいても有意の変化を示さなかつた. また incubation 2, 4 時間後においてもやはり有意の変化は認められなかつた.

TLC を用いて組織から抽出した脂肪分画を TG, FFA, chol. 分画に分離し, 各脂質分画への  $^{14}\text{C}$ -acetate のとりこみを検討したところ, 肝においてのみ o-PRL 200iu 添加群で TG 分画への  $^{14}\text{C}$ -acetate のとりこみが incubation 2 時間後 ( $205.9 \pm 32.1 \text{ dpm/g tissue}$ ) で, 対照 ( $112.2 \pm 39.9 \text{ dpm/g tissue}$ ) に比し有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇を示したが, o-PRL 100iu 添加群では有意の上昇は認められなかつた (図 6). また肝における FFA, chol. 分画への  $^{14}\text{C}$ -acetate のとりこみに関してはそれぞれ incubation 1 時間後において, 対照 ( $32.3 \pm 8.7$ ,  $34.2 \pm 9.9 \text{ dpm/g tissue}$ ) に比して o-PRL 100iu 添加群 ( $44.4 \pm 16.9$ ,  $45.5 \pm 22.0 \text{ dpm/g tissue}$ ), 200iu 添加群 ( $49.4 \pm 13.9$ ,  $42.4 \pm 20.4 \text{ dpm/g tissue}$ ) のいずれも有意の変化を示さなかつた. また incubation 2, 4 時間後のいずれ

# 学術情報センター電子図書館サービス

1982年5月

巻 頁

565

図6 Effect of o-PRL on rabbit liver uptake of <sup>14</sup>C-Acetate into TG fraction in vitro (M±S.D., n=5)

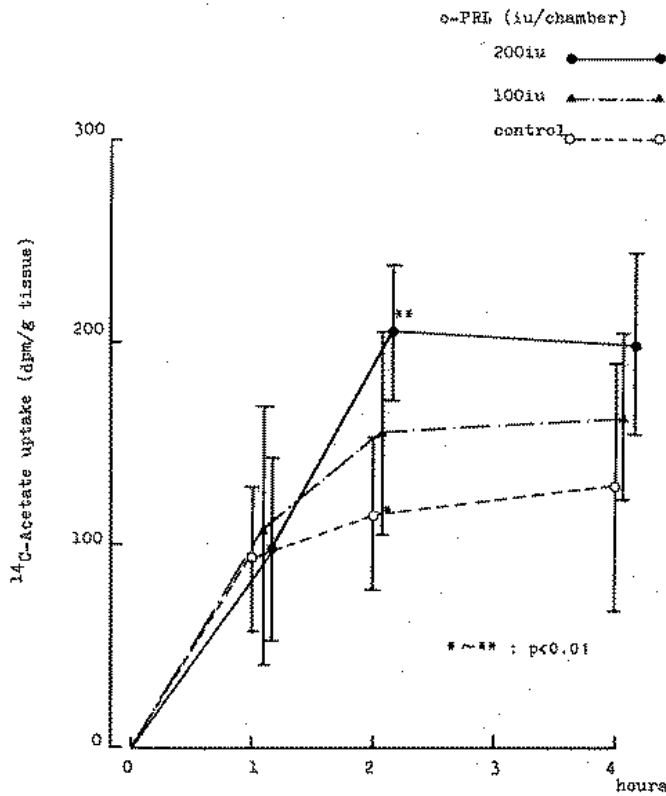
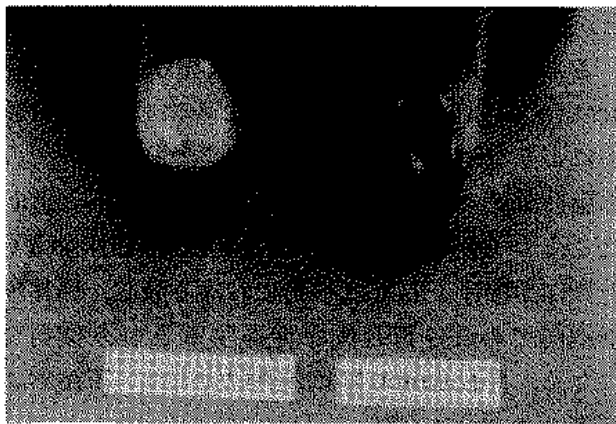


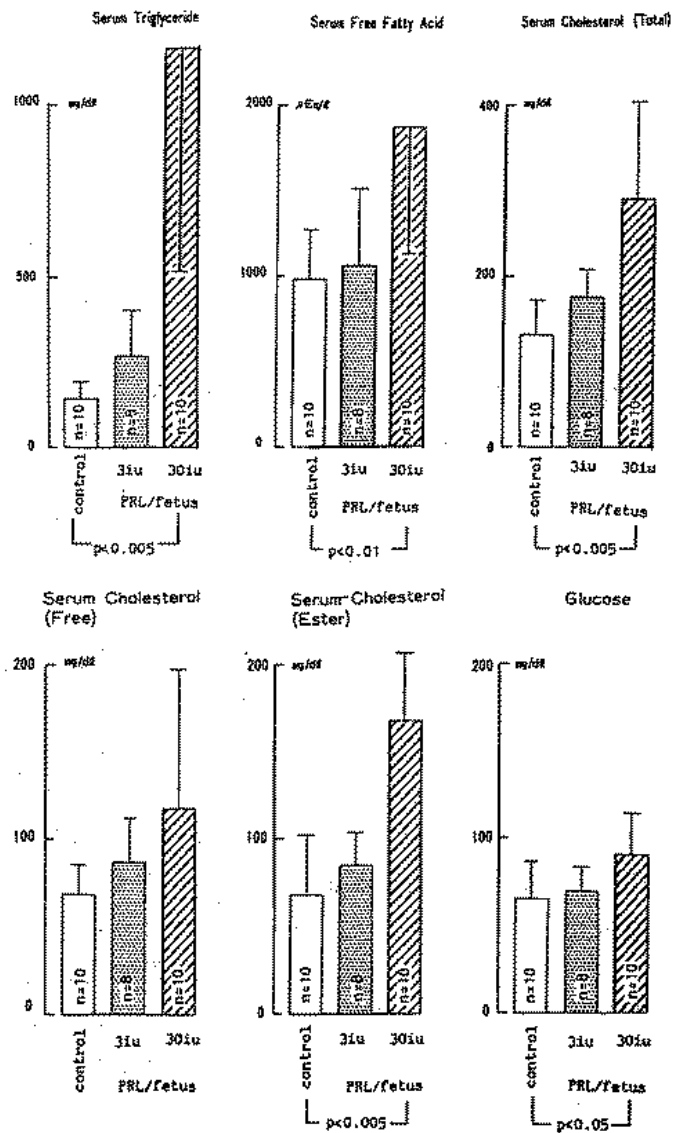
写真1 o-PRL 投与により家兎胎仔血清は著明な乳糜を呈する



においてもやはり対照に比して有意の変化は認められなかつた。このことから、in vitro において o-PRL は家兎肝における <sup>14</sup>C-acetate の脂肪分画へのとりこみを亢進し、さらに脂肪分画のうちでも TG 分画へのとりこみを亢進させることが明らかとなつた。

4) 家兎胎仔脂質代謝への PRL 投与の影響

図7 Effects of o-Prolactin on lipid metabolism in fetal rabbits (M±S.D.)



o-PRL を家兎胎仔腹腔内に投与した実験では、投与48時間後の家兎胎仔血清は著明な乳糜を呈した(写真1)。o-PRL 30iu/胎仔投与により血中の TG(1172.5±664.8mg/dl), FFA(1868.5±727.8 μEq/l), 総 chol.(284.8±115.6mg/dl), ester 型 chol. (167.6±49.3mg/dl), glucose (89.6±24.8 mg/dl) はいずれも対照の生食投与群 (TG: 133.8±56.9mg/dl, FFA: 998.7±287.8 μEq/l, 総 chol.: 136.8±32.4mg/dl, ester 型 chol.: 68.9±32.4mg/dl, glucose: 66.6±20.6mg/dl) に比較して有意に上昇を示した (p<0.005, p<0.01, p<0.005, p<0.005, p<0.05)。しかし o-PRL 3iu/胎仔を投与の場合は、TG, FFA, chol.,

# 学術情報センター電子図書館サービス

566

Prolactin の脂質代謝に及ぼす影響

日産婦誌34巻b号

glucose のいずれも有意の変化を示さなかつた (図7), このことから家兎胎仔において o-PRL は大量投与された場合にのみ血中各種脂質および glucose を有意に上昇させることが明らかとなつた。

## 考 案

高 PRL 血症患者では血中の TG 値と PRL 値とは有意の相関を示し, さらに血中 PRL 1,000 ng/ml 以上の群では, 30ng/ml 以下, 30~100ng/ml, 100~1,000ng/ml のいずれの群に比しても有意に血中 TG 値が高いことが示された。しかし FFA, chol., glucose については有意の相関は認められなかつた。このことからヒトにおいて PRL は血中 TG を上昇させることが明らかとなつた。これまで脂肪代謝に対する PRL の作用としては, ハトの嚙嚢において LPL 活性が上昇すること<sup>79)</sup>, 授乳中の下垂体摘除ラットにおいて乳腺組織中の LPL 活性が上昇すること<sup>12)17)</sup>, in vitro において授乳中のラットの皮下脂肪組織から非授乳中のものと比べてはるかに大量の FFA, glycerol を放出させること<sup>12)</sup>, 妊娠ラットの乳腺組織を <sup>14</sup>C-acetate 添加の medium で incubate すると <sup>14</sup>C-acetate のとりこみが亢進すること<sup>10)</sup>などの報告がある。しかしヒトにおいて PRL が脂質代謝と関係するとの報告は見られない。この PRL の脂質代謝への作用機序を解明するため家兎を用いた動物実験を行った。

非妊成熟家兎への o-PRL 投与実験より血中の TG の動態は食餌の摂取により左右され, 食餌自由摂取群において, 100iu 以上の大量の o-PRL を投与した場合, 血中の TG が dose responsive に有意に上昇することが示された。それ故, 本研究で示された高 PRL 血症患者での高 TG 血症は, 異常高値となつた血中 PRL の直接作用であることが上記の結果から裏付けられ, 非妊時における PRL のこのような作用は生理作用というよりはむしろ薬理作用と考えるべきものであろう。

血中の TG が増加する機序として, 1) 腸管からの TG の吸収および腸粘膜細胞内での TG 再合成が亢進している場合, 2) 血中 LPL 活性の低下により血漿中のカイロマイクロンの FFA と

グリセロールへの分解が遅延し, 二次的に血中の TG が上昇している場合, 3) 肝において FFA, グリセロールから TG の合成が亢進している場合, 4) 脂肪組織からの FFA 放出が増加する結果, 肝において余剰の FFA が, TG に合成されている場合の4つが考えられる<sup>4)13)</sup>。

一般に脂肪組織から FFA が放出される状態は空腹時に著明であるが<sup>13)</sup>, 今回の実験の結果, in vivo で48時間絶食した家兎に o-PRL を投与しても血中 FFA に有意の変動は認められず, また in vitro で家兎後腹膜脂肪組織の incubation 実験においても o-PRL 添加により FFA の遊離は有意に亢進しなかつた。このことから家兎における o-PRL の血中 TG の上昇作用機序としては脂肪組織における組織内 TG の分解を促進し, 血中に遊離する FFA の量を増加させることによるものではないと考えられる。

また家兎血中の LPL 活性は o-PRL 投与により食餌自由摂取群, および絶食群のいずれにおいても有意の変化を示さなかつたことから, o-PRL の家兎血中の TG 上昇作用機序として血中 LPL 活性の低下により血中の TG 分解が遅延してみかけ上の高 TG 血症を呈しているのではないことが明らかとなつた。

さらに, in vitro において家兎小腸での <sup>14</sup>C-acetate の脂肪分画へのとりこみには o-PRL 添加により有意の変化が認められず, 肝においてのみ脂肪分画への <sup>14</sup>C-acetate のとりこみが亢進したことから, 家兎における o-PRL の血中の TG 上昇作用機序としては小腸における吸収, 腸粘膜細胞内での TG 再合成を促進するという作用ではなく, 肝に作用し肝細胞内において FFA およびグリセロールからの TG 合成を促進するという作用が強く示唆された。このことは TLC を用いて肝から抽出した脂肪分画を TG, FFA, chol. 分画に分離し各脂質分画への <sup>14</sup>C-acetate のとりこみを検討した実験で, TG 分画においてのみ o-PRL 添加群で有意の <sup>14</sup>C-acetate のとりこみの亢進をみたことから裏付けられる。

以上のことから, 高 PRL 血症患者での高 TG 血症の発生機序は血中に高濃度に存在する PRL



# 学術情報センター電子図書館サービス

1982年9月

巻 取

307

が直接肝に作用して、十分な FFA, グリセロールの存在下に TG 生合成を促進するためであることが本研究成績から明らかとなつた。それ故、PRL がこのような脂質代謝への作用を発現するためには比較的大量の PRL が生体内に存在する必要がある。哺乳類では非妊時の血中 PRL 濃度は低値であるが、妊娠時には生理的に母体・胎児および羊水中には大量の PRL が存在する。妊娠中期から末期にかけて胎児は著明な体重増加・脂肪蓄積を行うが、この変化に対して妊娠中期から末期にかけて急増する母体血中、胎児血中および羊水中の PRL が脂肪代謝という面から重要な役割を演じている可能性が推定される。胎児における PRL の脂質代謝に及ぼす影響を家兎胎児を用いて検討し、その結果 o-PRL 30iu/胎児投与により家兎胎児血中の TG, FFA, chol., glucose がいずれも著明に増加することが明らかとなつた。この PRL の作用機序も成体におけると同様に胎児肝に対する PRL の直接作用のためと考えられる。ただ非妊成熟家兎においては、o-PRL 投与により血中 TG 値のみが有意の上昇を示し、家兎胎児においては血中の TG, FFA, chol., glucose のいずれもが有意に上昇を示した理由は不明であるが、家兎胎児に対する投与量とその平均体重 ( $13.3 \pm 3.5$ g) から換算すると非妊成熟家兎に 6,000~8,000iu という大量であつたために起つた現象かもしれないし、また胎盤より分泌される他の妊娠性ホルモン (例えば hPL など) との相乗作用によるのかもしれない。

以上のことから妊娠末期にかけて羊水中および胎児血中に急増する PRL は胎児における脂質代謝に関与し、妊娠末期にかけて胎児が著しく発育成長し、体重増加、脂肪蓄積を行うことと密接な関係をもつことが考えられる。

稿を終えるにあたり、御懇切なる御指導・御校閲を賜りました東京大学医学部産婦人科坂元正一教授に深謝するとともに、直接の御指導・御助言を戴いた横浜市立大学医学部産婦人科水口弘司教授、ならびに東京大学医学部産婦人科佐藤和雄助教授に心から感謝の意を表します。また本研究遂行にあたり、特別の御配慮と有益な御助言を賜りました大分医科大学産婦人科木川源則教授ならびに森宏之

助教授に心から感謝いたします。さらに本研究に卓越した実験手技により献身的な協力を戴いた杉浦弘子嬢に深謝いたします。

なお本論文の要旨は、第53, 54回日本内分泌学会総会 (1980, 1981) 及び第34回日本産科婦人科学会学術講演会 (1982) において発表した。

## 文 献

1. 福井 巖, 久城英人: 臨床化学II. 医化学実験法講座 第3巻B (山村雄一監修, 馬場茂明ら編), 229, 中山書店, 東京, 1973.
2. Kates, Morris: 脂質研究法. 生化学実験法5 (山川民夫ら訳), 65, 東京化学同人, 東京, 1972.
3. 久城英人, 高野圭以, 福井 巖: リポ蛋白質リパーゼ測定法. 臨床病理, 21: 110, 1973.
4. 葛谷文男: 中性脂肪の生合成と制御. 総合臨床, 28: 2012, 1979.
5. 水口弘司, 木川源則, 桑原慶紀, 森 宏之, 千国宏文, 長阪恒樹, 神保恒雄, 多賀理吉, 武谷雄二, 水谷勝美, 田中和子, 劉 天恩, 合阪幸三, 曾 栄輝, 田中慶子, 杉浦弘子, 井上真理, 大島 清: 胎児におけるプロラクチン分泌の動態とその生理的意義. 日産婦誌, 32: 1257, 1980.
6. 上村晴子, 市川友行, 小林英司: プロラクチンの比較生理. 代謝, 12: 969, 1975.
7. Garrison, M.M. and Scow, R.O.: Effects of prolactin on lipoprotein lipase in crop sac and adipose tissue of pigeon. Am. J. Physiol., 228: 1542, 1975.
8. Gluckman, P.D., Ballard, P.L., Kaplan, S.L., Liggins, G.C. and Grumbach, M.M.: Prolactin in umbilical cord blood and the respiratory distress syndrome. J. Pediat., 93: 1101, 1978.
9. Goodridge, A.G. and Ball, E.G.: The effect of prolactin on lipogenesis in the pigeon. In vitro studies. Biochemistry, 6: 2335, 1967.
10. Hallows, R.C., Wang, D.Y., Lewis, D.J., Strong, C.R. and Dils, R.: The stimulation by prolactin and growth hormone of fatty acid synthesis in explants from rat mammary glands. J. Endocrinol., 57: 265, 1973.
11. Hawth, J.C., Parker, C.R. Jr., MacDonald, P.C., Porter, J.C. and Johnston, J.M.: A role of fetal prolactin in lung maturation. Obstet. Gynecol., 51: 81, 1977.
12. Horrobin, D.F.: Prolactin Vol. 5., Annual Research Review., 64. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland, 1977.
13. Mayes, P.A.: Metabolism of Lipids: II. Role of Tissues. In Review of Physiological Chemistry, 17th Ed., (Ed. H.A. Harper et al.), 343. Lange Medical Publications, Maruzen Asia PTE.

## 学術情報センター電子図書館サービス

568

Prolactin の脂質代謝に及ぼす影響

産科雑誌34巻5号

- LTD. Los Altos, California, 1979.
14. *Soloni, F.G.* : Simplified manual micromethod for determination of serum triglycerides. *Clinic. Chemistry*, 17 : 529, 1971.
  15. *Winters, A.J., Colston, C., MacDonald, P.C. and Porter, J.C.* : Fetal plasma prolactin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41 : 626, 1975.
  16. *Zak, B., Dickenman, R.C., White, E.G., Burnett, H. and Cherney, P.J.* : Rapid estimation of free and total cholesterol. *Am. J. Clin. Path.*, 24 : 1307, 1954.
  17. *Zinder, O., Hamosh, M., Fleck, T.R.C. and Scow, R.O.* : Effect of prolactin on lipoprotein lipase in mammary gland and adipose tissue of rats. *Am. J. Physiol.*, 226 : 744, 1974.
  18. *Zlathis, A., Zak, B. and Boyle, A.J.* : A new method for the direct determination of serum cholesterol. *J. Lab. & Clin. Med.*, 41 : 486, 1953.  
(No. 5007 昭56・12・7 受付)
-