

氏名	伊東宏晃
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	論医博第1538号
学位授与の日付	平成8年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	ヒト羊膜細胞からの brain natriuretic peptide (BNP) 分泌に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 眞崎知生 教授 成宮 周 教授 森 崇英

論 文 内 容 の 要 旨

brain natriuretic peptide (BNP) は、当初ブタ脳より単離同定されたが、主に心室から分泌される心臓ホルモンであり、心房から分泌される atrial natriuretic peptide (ANP) とともに、強力な平滑筋弛緩作用を有していることが知られている。一方、妊娠初期・中期には子宮は生理的に拡大伸展し、妊娠末期になり胎児が成熟すると陣痛が発来する。本研究ではこの妊娠維持機構における BNP の関与を検討した。

妊娠初期および中期のヒト羊水中には母体や胎児血中の約50倍の高濃度(100 pM)の BNP が存在するが ANP は測定感度以下であった。血中には約3 kD の BNP と約12 kD の proBNP が存在するが、羊水中の BNP は proBNP のみが認められた。また、培養ヒト羊膜細胞を用いた実験から、この BNP は羊水腔を取り囲む一層の羊膜細胞から分泌されることが明らかとなった。さらに、妊娠初期に羊膜腔の外周を占める胚外体腔にも高濃度の BNP が存在することから、羊膜細胞から分泌される BNP は妊娠子宮筋など羊膜腔を取り囲む組織に到達し作用している可能性が示された。

一方、羊水中の BNP 濃度は妊娠末期には約4分の1に低下するが、Northern blot 法を用いた BNP 遺伝子発現の検討から妊娠末期には羊膜細胞における BNP 遺伝子発現が抑制されることが明らかとなった。すなわち、羊膜細胞での BNP 遺伝子発現が抑制された結果 BNP 分泌が減少し羊水中の BNP 濃度が低下していると考えられた。次に、妊娠末期の羊水中の生理的濃度に相当する100 nM の cortisol および200 pM の epidermal growth factor (EGF) は培養ヒト羊膜細胞からの BNP 分泌をほぼ完全に抑制した。羊水中の EGF, cortisol は胎児尿に由来しているので、胎児の腎臓や副腎が成熟する妊娠末期にはその羊水中の濃度が上昇し、その結果、羊膜細胞からの BNP 分泌が抑制される機構が存在すると考えられた。一方、transforming growth factor- β (TGF- β) は培養ヒト羊膜細胞からの BNP 分泌を促進した。TGF- β は羊膜の外周をとりまく母体由来の脱落膜細胞から分泌されているが、羊膜細胞からの BNP 分泌が母体由来の因子によって促進または維持されている可能性が考えられる。さらに、TGF- β によって促進された羊膜細胞からの BNP 分泌は cortisol あるいは EGF の添加によりほぼ完全に抑制された。

以上より、羊膜細胞の BNP 分泌は胎児由来の因子と母体由来の因子の両者により二重の調節を受けて

いることが示された。すなわち、妊娠初期・中期には母体由来の TGF- β によって羊膜からの BNP 分泌が刺激され妊娠子宮筋に弛緩作用を及ぼし妊娠維持に寄与しているが、妊娠末期には胎児由来の EGF, cortisol により羊膜細胞の BNP 分泌が抑制され妊娠子宮筋の弛緩作用が解除されることが陣痛の発来に関与している可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究はヒト妊娠子宮における brain natriuretic peptide (BNP) の生理的意義を解明する目的で、ヒト羊水及び羊膜細胞を用いて radio immuno assay 法及び Northern blot 法により BNP の存在とその分泌調節因子を検討している。

妊娠初期及び中期のヒト羊水中には 100 pM (血中濃度の約 40 倍) の BNP が存在し、これは羊膜細胞に由来する事が示された。しかし、妊娠末期には羊膜細胞の遺伝子発現の低下とともに BNP 濃度は約 4 分の 1 に低下する事が示された。培養ヒト羊膜細胞からの BNP 分泌は、胎児尿に由来し妊娠末期に羊水中の濃度が上昇する cortisol 及び epidermal growth factor によって抑制され、母体側組織である脱落膜細胞から分泌される transforming growth factor- β によって促進されることが示された。

以上の研究は、羊膜細胞の BNP 分泌が胎児由来因子と母体由来因子の二重調節を受ける事を明らかにし、産科学の発展に寄与する所が多い。従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 7 年 12 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。