

氏名	小 沢 満 お ざわ みつる
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 472 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	絨毛性ゴナドトロピンの免疫学的研究 (Radioimmunoassay による)
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 村 敏 雄 教 授 早 石 修 教 授 深 瀬 政 市

論 文 内 容 の 要 旨

共同研究者とともに精製した 12,000 I. U/mg の生物学的活性を有する絨毛性ゴナドトロピン (HCG) を¹³¹Iで標識して 0.005 I. U/mg の感度を有する HCG の Radioimmunoassay 法を確立した。

抗血清作製には 4,900 I. U/mg の HCG を家兎に投与し、得られた抗血清は小児尿蛋白で吸収して用いた。標識は Greenwood らの方法に準じて行ない、¹³¹I-HCG の Specific activity は 160~220 U. C/ug であった。結合 ¹³¹I-HCG と遊離 ¹³¹I-HCG との分離には硫酸ソーダによる塩析法を用いた。抗原抗体反応のための Incubation は 4°C 24 時間で充分であり、実用的には15時間で測定可能であった。

〔I〕 以上の方法を用いて先ず HCG の免疫学的な面からの性格分析を試みた。

(1) HCG の精製の度合が進む程生物学的活性と免疫学的活性との間の解離が大きくなり、前者に比して後者が低くあらわれる傾向がみられた。

(2) 熱、尿素、シアン酸カリ、Receptor Destroying Enzyme(R. D. E), α-キモトリプシンでHCGを処理し、生物学的活性が完全ないし高度に失なわれても、免疫学的活性は中等度ないし軽度に損われたにすぎず、ストレプトキナーゼで生物学的活性が軽度に障害される条件下で免疫学的活性は全く低下しなかった。総じて免疫学的活性は、これらの物理的、化学的および酵素学的不活化因子に対して、生物学的活性よりもはるかに安定であることがわかった。

(3) 各種由来(妊娠3カ月、妊娠10カ月、胎状奇胎、絨毛上皮腫患者の尿)の粗または精製 HCG を SephadexG-100の カラムで 5ml ごとの分画に分け、各分画の Radioimmunoassay による免疫学的活性を測定し、これと280m μ における Optical density (O. D.) ならびに生物学的活性(ラット卵巣重量)を比較検討したところ、生物学的活性が O. D. とさしたる関連を示さなかったのに対して、免疫学的活性のパターンは O. D. のそれと極めてよく類似し、すなわち 280m μ . で最大吸光を示す蛋白と免疫学的活性基との間に密接な関連のあることを思わせた。

以上の成績から、HCG の生物学的活性と免疫学的活性とは解離し得るものであることを確認した。

〔Ⅱ〕 次いで多少とも臨床的な試料について Radioimmunoassay による活性値を測定してみた。

(1) 妊娠各月における随時尿中 HCG は、妊娠3カ月で最も高く、中期で最も低く、末期で中期よりやや高くなる傾向がみられた。

(2) 分娩時における臍帯静脈血、羊水、母体尿および血清中の HCG はおおよそ 1:10:200:200 の割合であった。

(3) 胎児各臓器組織中の HCG 値に比して胎盤、卵膜、臍帯組織中の HCG は明らかに高い値を示した。

(4) 排卵期周期婦人の早朝尿中下垂体性 LH の逐日的パターンは、排卵日付近で一つの鋭いピークを示した。

(5) メソトレキセートで治療中の絨毛上皮腫患者の早期尿中 HCG 値の逐日的パターンは、フリードマン反応50家兎単位相当以下の低単位レベルにおいてきわめても激しい動揺を示した。したがって臨床的にある一時点での測定値をもってその前後一定期間の近似値とすることは、時に大きな誤まりをおかす可能性がある。

ともあれ Radioimmunoassayによれば従来の測定法の限界をこえてはるかに低単位レベルのHCGの追跡が可能であり、この点において絨毛性腫瘍の管理の面で極めて有力な武器となり得ることを実証した。

論文審査の結果の要旨

1200 I. U/mg の生物学的活性を有する絨毛性ゴナドトロピン(HCG)を¹³¹I で標識し、0.005 I. U/mg の感度を有する HCG の Radioimmunoassay 法を確立した。すなわち4,900 I. U/mg の HCG を家兎に投与し、これから得た抗血清を小児尿蛋白で吸収し、Greenwood らの方法に準じて¹³¹I で標識したのである。結合¹³¹I HCG と遊離¹³¹I HCG の分離には硫酸ソーダによる塩析法を用い、抗原抗体反応のためのIncubation は 4°C 15 時間で行なった。HCG 精製の度合が進むほど生物学的活性と免疫学的活性は解離し、後者の活性は低くなり、熱、尿素、シアン酸カリ、Receptor Destroying Enzyme (R. D. E), α -キモトリプシンで HCG を処理し、生物学的活性が完全ないし高度に失なれても、免疫学的活性は中等度ないし軽度に損われるにすぎず、ストレプトキナーゼで生物学的活性が障害される条件下でも免疫学的活性は全く低下しなかった。すなわち免疫学的活性は物理、化学的および酵素学的に安定であることがわかった。

SephadexG-100のカラムによる各種由来の HCG 分画における免疫学的活性パターンは 280m μ における Optical density ときわめてよく類似しているようであり、しかるに生物学的活性はそれとはなんら関連を示さなかった。なお、正常妊婦、絨毛上皮腫患者などにつき種々検討したが、特に後者について生物学的妊娠反応フリードマン反応50家兎単位相当以下の低単位レベルにおいてもこれの尿中 HCG はきわめて著しい動揺を示し、じゆうらいの限界を越えて Radioimmunoassay 法がかかる患者の管理面できわめて有力な武器となることを指摘している。

本論文は学術上有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。