

氏 名 ^{なん}南 ^の野 ^{ひで}秀 ^{たか}隆
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 1703 号
 学位授与の日付 平 成 12 年 1 月 24 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 妊娠各期、分娩時および産褥期における血中一酸化窒素代謝物 (Nox) および
 cGMP 濃度の変動とその臨床的意義に関する研究

論文調査委員 (主 査)
 教 授 成 宮 周 教 授 武 藤 誠 教 授 藤 井 信 吾

論 文 内 容 の 要 旨

cGMP は ANP, BNP などナトリウム利尿ペプチドおよび Nitric Oxide (NO) によって活性化を受ける膜型および可溶性グアニル酸シクラーゼ (GC) から産生される細胞内伝達物質であり、降圧作用、血小板凝集抑制作用、血管平滑筋弛緩作用、利尿作用等を有している。産婦人科領域では、血管内皮以外にも子宮筋、脱落膜、胎盤等に NO 合成酵素が存在すること、妊娠子宮筋における cGMP 濃度は非妊娠時より高値を示すこと、NO 合成酵素阻害剤をマウスに投与すると妊娠中毒症様の症状が発現することが報告されている。また、妊娠中には血中 ANP, BNP 濃度が上昇すること、および子宮筋など子宮内組織にはナトリウム利尿ペプチド受容体が存在することが知られている。本研究では、正常妊娠および分娩経過中における GC 系の動態、および妊娠中毒症における GC 系の関与を明らかにすることを目的とした。まず、膜型 GC を活性化する ANP, BNP、および可溶性 GC を活性化する NO の代謝産物 (NOx; NO₂+NO₃) の妊娠各期の母体血中濃度および胎盤後血中の濃度を比較検討した。

妊娠中の母体血中 NOx 濃度と cGMP 濃度とはほぼ並行して変動した。すなわち、NOx 濃度、cGMP 濃度いずれも非妊婦と比較して妊娠中期に有意に上昇するが、妊娠末期にはやや低下する。陣痛発来後はさらに低下し非妊婦以下となるが、分娩後約 24～48 時間で非妊婦レベルに回復した。一方、ANP, BNP 濃度は妊娠週数とともに上昇したが、陣痛発来後の有意な低下は認めなかった。このように、正常経膈分娩症例では陣痛発来後の血中 NOx、cGMP 濃度は明らかに低下していたが、陣痛発来前の帝王切開症例では手術前後でこの様な変化はみられなかった。次に、正常経膈分娩症例と陣痛発来前の帝王切開症例について胎盤や脱落膜、子宮筋局所の NO や cGMP 産生の動態を反映していると考えられる胎盤後血中濃度について同様の比較検討を行った。正常経膈分娩症例の胎盤後血中の NOx および cGMP 濃度は陣痛のない帝王切開症例と比較して有意に低値であった。これらの成績は、妊娠中期の子宮筋の弛緩や分娩時の収縮という妊娠各期の子宮筋の機能の変化に適合する形で、妊娠子宮局所での NO-可溶性 GC 系が変動している可能性を示している。

つぎに、妊娠中毒症における胎児仮死の発生と GC 系の関係について検討した。妊娠末期正常妊婦、妊娠中毒症合併妊婦で胎児仮死(－)群、妊娠中毒症合併妊婦で胎児仮死(＋)群の cGMP 濃度は、妊娠中毒症群で低下傾向を示したが、有意ではなかった。NOx 濃度は、中毒症胎児仮死(＋)群で有意の低値を示した。これに対して、ANP および BNP 濃度は、いずれも妊娠中毒症群で上昇傾向を示し、特に胎児仮死(＋)群では有意に上昇した。すなわち、妊娠中毒症の中でも胎児胎盤機能不全が存在すると思われる胎児仮死(＋)群では母体血中 NOx 濃度が有意に低下していた。また、妊娠中毒症合併妊婦では cGMP 濃度が低下傾向を示したが、これは、主に NO 産生の低下によると考えられた。他方、ANP, BNP 濃度は代償性とも考えられる上昇傾向を認めた。

以上より、妊娠中の子宮収縮の抑制および子宮胎盤血流の維持に子宮局所で産生される NO が重要な役割を果たしていることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、ヒト妊娠における cGMP の意義を解明する目的で、その平滑筋弛緩作用に着目し、正常妊娠各期、分娩時および妊娠中毒症合併妊娠における母体血中 cGMP 濃度を測定すると共に、cGMP 産生刺激因子である一酸化窒素 (NO) の代謝物 (NOx) 濃度およびナトリウム利尿ペプチドである ANP, BNP 濃度を検討している。正常妊娠中期では母体血中 NOx, cGMP 濃度共に非妊時に比して著増した。胎児仮死を伴う重症妊娠中毒症では、母体血中 NOx 濃度が有意に低値を示したが、cGMP 濃度の低下は有意ではなかった。一方、血中 ANP, BNP 濃度は有意に増加していたことから、cGMP 産生を保つための何らかの代償機構が存在する可能性が示唆された。

一方、正常妊婦の経膈分娩時には母体血中 NOx 濃度、cGMP 濃度いずれも有意に減少した。しかし、ANP, BNP 濃度は有意の変化を示さなかった。分娩時胎盤後血中の NOx 濃度、cGMP 濃度の検討から、分娩時には妊娠子宮局所の NO, cGMP 産生が減少している可能性が示された。

以上の研究は、妊娠中の子宮胎盤血流の維持および子宮収縮の抑制に NO が何らかの役割を果たしている可能性を示しており、妊娠における NO-cGMP 系の意義の解明に寄与するところが多い。

したがって、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 11 年 10 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。