

氏 名	マーシー アンナ ヌアマ Mercy Anna Nuamah
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医 博 第 2769 号
学位授与の日付	平成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻
学位論文題目	Changes of Maternal Plasma Leptin Concentrations during Human Pregnancy and in Induced Delivery (妊娠経過中および誘発分娩時における母体血中レプチン濃度の推移に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 清野 裕 教授 成宮 周 教授 藤井 信吾

論 文 内 容 の 要 旨

レプチンは脂肪細胞から大量に産生されるホルモンであるが、ヒトでは胎盤でも産生される。レプチンは強力な摂食抑制作用を有するのみならずエネルギー代謝調節や生殖機能の調節においても重要な役割を果たす。血液中ではレプチンは種々の蛋白に結合するが、遊離型のレプチンのみが視床下部などの受容体に作用し生理活性を発揮すると考えられている。しかし、妊娠経過中あるいは分娩時における母体血中遊離型レプチンの濃度の推移は未だ明らかではない。また、脂肪細胞からのレプチン分泌はインスリン、糖質コルチコイドや炎症性サイトカインなどによって制御されるが、胎盤からのレプチン分泌は十分に解明されていない。本研究は、妊娠経過中および誘発分娩時における母体血中遊離型レプチン濃度の推移ならびに、分娩時における胎盤からのレプチン分泌の制御の一端を明らかにすることを目的とした。

患者の同意の下に、非妊娠、妊娠初期、中期、後期（陣痛発来前）の正常妊婦、誘発分娩を行った妊婦より末梢血を採取して血漿を保存した。妊娠末期の選択的帝王切開例と正常分娩例より同意を得て胎盤組織を採取した。血漿をゲル濾過法にて分離した後に特異的な抗体を用いた RIA 法にてレプチン濃度を測定した。ELISA 法により可溶性レプチン受容体の血漿中濃度を測定した。絨毛癌細胞株 BeWo 細胞ならびに器官培養した胎盤組織に、分娩時に妊娠子宮内で産生が亢進する interleukin-1 α (IL-1 α), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandin F $_{2\alpha}$ (PGF $_{2\alpha}$) および oxytocin (OXT) を添加した後、RIA 法によりレプチン分泌を測定し、定量 PCR 法により遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。

妊娠中期と妊娠後期において母体血中レプチン濃度は有意に上昇し、誘発分娩時にはさらに高値を示した。一方、陣痛発来前の選択的帝王切開例では、分娩による母体血中レプチン濃度の上昇は認められなかった。妊娠初期、中期、後期、誘発分娩時および、分娩後に採取された検体全てにおいて、総レプチン濃度にかかわらず遊離型レプチンは総レプチンの約 55%であった。すなわち、妊娠とりわけ経膈分娩時に母体血中の遊離型レプチン濃度が上昇している可能性が明らかとなった。また、胎盤娩出後に母体血中レプチンは急速に非妊娠レベルまで減少したことから、妊娠中の母体血中レプチン濃度の上昇に胎盤からのレプチン産生が寄与する可能性が示唆された。

ゲル濾過法による分離では、結合型レプチンには 2 つのピークが検出された。遊離型レプチンは 1 つのピークのみが検出され、これは合成レプチンのピークに一致した。結合型レプチンの中で可溶性レプチン受容体に結合しているものは 1%以下であった。妊娠期間を通じて母体血中の可溶性レプチン受容体濃度は変化を示さなかった。

経膈分娩例の胎盤におけるレプチン遺伝子発現は陣痛発来前の選択的帝王切開例に比べて有意に高値を示した。さらに、器官培養した胎盤組織ならびに BeWo 細胞に IL-1 α および TNF- α を添加することで、レプチン分泌および遺伝子発現が有意に増加した。このことから、誘発分娩時に母体血中レプチン濃度が上昇する機序には、炎症性サイトカインによる胎盤でのレプチン産生の亢進が関与している可能性が示唆された。

以上より、妊娠中ならびに誘発分娩中の母体血中では、交感神経の活性化やエネルギー代謝の調節など、生理活性を発揮しうる遊離型レプチンが増加していることが示された。また、経膈分娩例の胎盤ではレプチン遺伝子発現が亢進しており、

この機序には分娩時に増加する炎症性サイトカインが少なくとも何らかの関与をしている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

レプチンは脂肪細胞由来の多彩な生理作用を有するホルモンであるが、ヒトでは胎盤でも産生され、妊婦血中濃度は非妊婦の数倍高値となる。しかし、血液中には種々のレプチン結合蛋白が存在し、遊離型のレプチンのみが生理活性を有する。

本研究は、妊娠経過中および誘発分娩時の母体血中遊離型レプチン濃度の推移ならびに、分娩時における胎盤からのレプチン分泌の制御の一端を明らかにすることを目的としている。

妊娠中期と妊娠後期において母体血中の遊離型レプチン濃度は有意に上昇し、誘発分娩時にはさらに高値を示した。一方、陣痛発来前の選択的帝王切開症例では、分娩による母体血中遊離型レプチン濃度の上昇は認められなかった。また、胎盤娩出後に母体血中レプチン濃度は急速に非妊娠レベルまで減少した。経膣分娩例の胎盤におけるレプチン遺伝子発現は陣痛発来前の選択的帝王切開例に比べて有意に高値を示した。さらに、培養した胎盤組織ならびに絨毛癌細胞株BeWo細胞にIL-1 α およびTNF- α を添加すると、レプチン分泌および遺伝子発現が有意に増加した。

以上より、妊娠中ならびに誘発分娩中の母体血中では、交感神経の活性化、エネルギー代謝亢進などの生理活性を発揮しうる遊離型レプチンが増加していることが示された。また、経膣分娩例の胎盤ではレプチン遺伝子発現が亢進しており、この機序には少なくとも部分的に炎症性サイトカインが関与している可能性が示唆された。

以上の研究は、母体のエネルギー代謝調節や交感神経系の活性化を介して、妊娠の維持ならびに分娩にレプチンが深く関わっている可能性を示し、生殖医学、医療の進歩に寄与するところが多い。

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16年3月3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。