

氏 名	ゆ ら しげ お 由 良 茂 夫
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2341 号
学位授与の日付	平 成 13 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	Physiological roles of leptin in female reproductive function and during pregnancy (女性の生殖機能発現および妊娠時における肥満遺伝子産物レプチンの生理的意義に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 清 野 裕 教 授 北 徹 教 授 藤 井 信 吾

論 文 内 容 の 要 旨

雌性個体が生殖機能を発揮し、新しい個体を生み出すためには十分なエネルギー摂取が必要である。例えば、エネルギー摂取が不足すると排卵障害が起るなど生殖機能は抑制される。また、妊娠成立後は胎児発育に必要なエネルギーを母体が摂取しなければならない。以上のように、雌性個体の生殖機能および妊娠過程はエネルギー代謝と深く関連している。

レプチンは、強力な摂食抑制作用と体重減少作用を有する脂肪細胞由来エネルギー代謝調節ホルモンであるが、遺伝的にレプチンを欠損するヒトやマウスでは妊孕能が欠如し、このようなマウスにレプチンを投与すると生殖機能が回復することなどから、レプチンが生殖機能調節に関与することが想定されている。

レプチン過剰発現トランスジェニックマウス (Tg マウス) は正常対照マウスと比較して約10倍の高レプチン血症を呈しており、脂肪組織が肉眼的にも組織学的にも完全に消失するほどの痩せが持続している。そのため脂肪組織の影響を除外してレプチンの長期的な作用を検討するための有用なモデル動物である。

本研究ではまず、雌性 Tg マウスを用いて、レプチンが生殖機能に及ぼす長期的影響を検討した。雌性 Tg マウスの膣開口は同腹の nonTg マウスと比較して早期に発来し、生後3ないし4週齢で卵胞発育促進、子宮重量増大を認めた。生後8週齢では Tg マウスの発情周期、妊娠率は nonTg マウスと差を認めなかった。以上のように、Tg マウスにおいては脂肪組織が欠如しているにもかかわらず、生殖機能が促進あるいは維持されていた。従って、レプチンが脂肪組織由来ホルモンとして生殖機能の発現、維持に主要な役割を果たしていることが示された。

ところが、雌性 Tg マウスの生殖機能を17~30週齢において観察すると、妊孕率は対照群と比較して有意に低率で、発情周期は有意に延長していた。また Tg の卵巣は成熟卵胞が乏しく、萎縮しており、性腺機能低下が認められた。従って、長期間持続する高レプチン血症により、生殖機能が抑制される可能性が示唆された。

以上のように、レプチンは雌性個体のエネルギー代謝を生殖機能調節に反映するシグナルとして作用することが示された。

次に、妊娠女性では胎盤においてもレプチン産生が認められ、血中レプチン濃度は妊娠中期および末期に非妊娠時の2~5倍に増加していることが明らかとなっている。一方、妊娠中の母体では摂食量増加、高血糖、高脂質血症などのエネルギー代謝の変化が認められるが、この変化にレプチンのエネルギー代謝調節作用が関与している可能性が考えられる。

本研究では、ヒト胎盤におけるレプチンの産生調節機序を検討した。妊娠初期絨毛および妊娠末期の胎盤絨毛を組織培養すると、forskolin または phorbol myristate acetate (PMA) 添加によりレプチン産生量は有意に増加した。ヒト絨毛癌由来細胞株 (BeWo 細胞) においても forskolin または PMA によりレプチン産生量は有意に増加し、それぞれ protein kinaseA および C (PKA, PKC) の阻害剤により阻害されたことから、絨毛細胞におけるレプチン産生は少なくとも PKA 及び PKC を介して調節されていることが示された。また、胎児発育遅延を伴う重症妊娠中毒症の母体では血中レプチン濃度が上昇し、胎盤のレプチン遺伝子発現が増加していたことがら、高レプチン血症が低酸素状態など胎盤の病的環境を反映している可能性が示された。

本研究により、レプチンは女性のエネルギー代謝と密接に関連し、個体の再生産という女性特有の機能を調節する重要なホルモンであることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、雌性個体の生殖機能発現および妊娠経過とエネルギー代謝の関連を明らかにするために、強力なエネルギー代謝調節因子であるレプチンの生理的意義を検討した。

レプチン過剰発現トランスジェニックマウス (Tg マウス) は高レプチン血症を呈し、脂肪組織が完全に消失するほどの痩せが持続していた。従来より脂肪組織は生殖機能発現に必須と考えられて来たが、雌性 Tg マウスでは脂肪組織が欠如していたにもかかわらず、生殖機能が対照群より早期に開始し、また、生後 8 週齢では対照群と同程度の生殖機能、妊孕能を認めた。ところが、生後 17~30 週齢においては生殖機能、妊孕率が低下していた。以上より、レプチンが生殖機能の発現、維持に主要な役割を果たしていることを示した。また、長期間持続する高レプチン血症が、逆に生殖機能を抑制する可能性を示唆した。

さらに、妊娠成立後のレプチンの意義について検討した。妊娠女性では胎盤においてレプチンが産生され、血中レプチン濃度の増加が認められた。妊娠各期の絨毛組織およびヒト絨毛癌由来細胞株 (BeWo 細胞) の培養系を用いた検討から、胎盤絨毛細胞におけるレプチン産生が protein kinase A および C を介して調節されることを明らかにした。

以上の研究は、雌性個体における生殖再生産機能のレプチンを介した調節機構の解明に貢献し、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 13 年 1 月 30 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。