

氏 名 おく 村 京 子
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 1668 号
 学位授与の日付 平成 10 年 9 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 Cortisol and TGF- β Inhibit Secretion of Platelet-Activating Factor-Acetylhydrolase in a Monocyte-Macrophage Model System
 (モノサイトーマクロファージ モデルシステムにおける血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ分泌のコルチゾールと TGF- β による抑制に関する研究)
 (主査)
 論文調査委員 教授 中尾 一 和 教授 成宮 周 教授 藤井 信 吾

論 文 内 容 の 要 旨

血小板活性化因子 (PAF) は、子宮筋収縮やprostaglandin産生などの生理活性を有する燐脂質である。脱落膜にはPAF合成酵素活性が存在するが、同時にPAF代謝酵素 (PAF-acetylhydrolase : PAF-AH) を分泌するmacrophageも大量に存在する。従って、このmacrophageのPAF-AH分泌能が変化することによって脱落膜局所のPAF濃度が調節され、最終的にprostaglandinの産生や子宮筋の収縮 (分娩発来) を調節している可能性がある。本研究ではmacrophageからのPAF-AH分泌のモデルであるphorbol ester処理をしたヒト前骨髄性白血病細胞HL-60細胞を用いて、脱落膜および羊水中に存在する物質がPAF-AH分泌に及ぼす影響を検討した。HL60細胞 (10^6 cells/mL) を培養し、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA : 1 ~ 10nM) で2日間処理した。各種物質を添加後、培養上清中に分泌されたPAF-AH活性を $[^3\text{H}]$ acetyl-PAFからの $[^3\text{H}]$ acetate遊離量として測定した。

HL60細胞はPAF-AHを分泌していなかったが、TPA (10nM) で2日間処理すると形態学的にはmacrophage様に変化し、約150unit/ 10^6 cellsのPAF-AHを分泌した。そこで、このモデルを用いて、妊娠子宮内に高濃度に存在する種々の生物活性物質のPAF-AH分泌に及ぼす影響を検討した。エンドセリン、上皮成長因子、brain natriuretic peptideはPAF-AHの分泌に影響を与えなかった。cortisol (10^{-8} ~ 10^{-6} M) をTPAと同時に添加すると、用量依存的にPAF-AHの分泌が低下した。TPAにてmacrophage様に分化した後にcortisolを添加した場合にも同様の低下がみられたことから、cortisolの作用は分化の抑制のみではなくPAF-AHの産生あるいは分泌をも抑制していると考えられた。cortisolはヒト羊水中に最も大量に存在するグルココルチコイドの一つで有り、胎児尿に由来している。羊水中のcortisol濃度は妊娠中、徐々に増加し、妊娠末期には 10^{-7} Mまで、胎児の副腎成熟と共に増加する。今回の成績は、妊娠末期に羊水中に高濃度に増加したcortisolが胎児からの成熟の信号として母体側の組織である脱落膜に作用し、局所でのmacrophageからのPAF-AH分泌を減少させる可能性を示す。

次に、TGF- β (2×10^{-12} ~ 2×10^{-10} M) 添加でもTPA処理したHL60細胞のPAF-AHの分泌は用量依的に抑制された。TGF- β の遺伝子発現はヒト脱落膜やヒト胎盤栄養膜細胞で報告されているが、TGF- β は妊娠中期と末期に羊水中におよそ 4×10^{-10} M存在する。今回の成績は、脱落膜macrophageからのPAF-AH分泌が、TGF- β を介して胎盤栄養膜細胞によってparacrineに、あるいは脱落膜によってautocrineに調節されている可能性が示された。

以上より、羊水中に存在する物質が生理的濃度の範囲で変化し、脱落膜局所でのmacrophageからのPAF-AH分泌を抑制することでPAFの局所濃度を増加させて、prostaglandin産生や子宮筋の収縮を調節している可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は血小板活性化因子の代酵素である血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH) の妊娠子宮内組織における活性の調節機序の解明を目的としている。ホルボールエステル (TPA) 処理ヒト前骨髄性白血病細胞 (HL60細胞) をマクロファージからのPAF-AH分泌のモデルシステムとして用い、これに対して妊娠子宮内に存在する物質が及ぼす影響を検討した。

TPA処理によりHL60細胞はPAF-AHを分泌するマクロファージ様に分化した。cortisolとTGF- β は用量依存的にPAF-AH分泌を抑制した。cortisolはマクロファージへの分化の抑制だけでなく、PAF-AH分泌そのものも抑制した。妊娠末期羊水中にはTGF- β が存在すること、および胎児副腎の成熟に伴いcortisol濃度が増加することを考慮すると、これらの物質が妊娠末期には脱落膜マクロファージのPAF-AH分泌を減少させ、最終的に局所のPAF濃度を増加させる可能性が示された。

以上の研究は、羊水中の物質による脱落膜局所PAF濃度の調節機序の存在を示し、分娩発来機構の解明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10年6月22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、専門学識試問でも博士過程修了者と同等の学力を有すると認められている。