

(68)

氏名(生年月日)	酒 井 啓 治
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1796号
学位授与の日付	平成9年10月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Profiles of insulin-like growth factor binding proteins and the protease activity in the maternal circulation and its local regulation between placenta and decidua</b> (母体血中インスリン様成長因子結合蛋白およびプロテアーゼの動態と胎盤および脱落膜局所におけるその調節機序)
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 出村 博, 岩本 安彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

インスリン様成長因子(IGF)は血中および体液中で、その大部分はIGF結合蛋白(BP)と結合して存在する。BPにはこれを限定的に分解するプロテアーゼが存在し、このプロテアーゼにより分解されたBPはIGFに対する結合親和性が低下し、IGFに対する作用が消失または変化することが報告されている。本研究では妊娠母体血中におけるBPのプロテアーゼ活性の動態を解析することにより胎児発育における意義を明らかにし、また、脱落膜・胎盤局所におけるプロテアーゼの制御機構について検討した。

#### 〔対象および方法〕

非妊娠婦人の血液は正常性周期を有する婦人より、母体血は各妊娠週数の妊婦および産褥1~5日目までの褥婦より採血した。脱落膜および絨毛細胞は満期産胎盤より培養し、培養上清を解析に用いた。血中BPの結合活性はWestern ligand blotにて、血清および培養上清中のBPに対するプロテアーゼ活性は<sup>125</sup>I-BP-3の分解の程度を指標に測定した。

#### 〔結果〕

1. 母体血中ではプロテアーゼ活性のためWestern ligand blotでみたBP-2, -3, -4のIGFとの結合活性は妊娠初期より抑制され、産褥早期に回復したが、BP-1はこの影響を受けずに妊娠中に漸増した。このプロテ

アーゼ活性は妊娠初期より増加し、妊娠15週にはほぼプラトーに達し、以後妊娠末期まで維持され、産褥5日目にはほぼ完全に消失した。

2. 正常発育児の母体に比較し、同週数の子宮内発育遅延児の母体では有意に血中プロテアーゼ活性は上昇した。

3. 絨毛細胞培養上清には認めないが、脱落膜細胞培養上清にはプロテアーゼ活性が存在し、BP-3の分解パターンは母体血清の分解パターンと同じであった。このプロテアーゼ活性はIGF-Iにより亢進し、プロゲステロンにより著明に抑制されたが、エストラジオールでは変化は認められなかった。

#### 〔考察〕

母体血中IGF-Iは胎盤の物質輸送系を活性化して胎児発育に促進的に作用するが、母体血中では増加したBPに対するプロテアーゼの作用によりBP-2, -3, -4のIGF-Iとの親和性は減少し、生理活性を持った遊離型IGF-Iが増加する。一方、BP-1はプロテアーゼの影響を受けずに漸増するが、BP-1は胎盤に対するIGF-Iの作用を抑制し、その結果、胎児発育に抑制的に作用する。すなわち、妊娠中は母体血中に増加したBPに対するプロテアーゼにより非妊時とは異なったIGF-IとBP-1を中心としたIGF系が構成され、胎児発育を制御するようになると考えられる。また、母体血清のBP-

3の分解パターンと脱落膜細胞培養上清のBP-3の分解パターンは同じであることから、母体血中のプロテアーゼは脱落膜由来であることが示唆され、また、このプロテアーゼ活性はIGF-Iやプロゲステロンなどの胎盤ホルモンのパラクリン制御を受けていると考えられる。この脱落膜・胎盤間に形成されるIGFの局所調節系は胎児発育に大きく影響すると考えられる。

〔結論〕

母体血中のBPに対するプロテアーゼはBPを限定的に分解することにより間接的にIGF活性に影響を与え、非妊時と異なる独特のIGF系を形成し、胎児発育に関与すると考えられる。母体血中のプロテアーゼ活性は脱落膜由来であり、この脱落膜プロテアーゼは胎盤ホルモンの制御を受け、この脱落膜・胎盤局所に形成されるIGFの局所調節系が胎児発育に大きく関与していると考えられる。

## 論文審査の要旨

インスリン様成長因子(IGF)は、胎盤における物質交換系の母児間相関に関連し、殊にIGF-Iおよびその結合蛋白IGF-BP1は胎児体重と密接に相関することが知られている。IGFの作用はその結合蛋白(BP)によって調節されるが、妊婦血中にはこのBPを限定的に分解するプロテアーゼが存在しIGFの作用を修飾する。

本研究では、妊娠中のBPに対するプロテアーゼ活性の動態を妊娠経過に従って測定し、BPのうちBP-2, -3, -4はプロテアーゼによって分解されるが、BP-1はその影響を受けないことを認めた。またこのプロテアーゼは、非妊時の血中には認められず妊娠によって誘導されることから、その制御系を追求し脱落膜細胞に局在することを明らかにした。またBP-3に対する分解パターンから血中プロテアーゼは脱落膜由来であることが確認された。

IGFの局所調節に対してプロテアーゼの意義を明確にした学術上価値の高い論文である。

### 主論文公表誌

Profiles of insulin-like growth factor binding proteins and the protease activity in the maternal circulation and its local regulation between placenta and decidua (母体血中インスリン様成長因子結合蛋白およびプロテアーゼの動態と胎盤および脱落膜局所におけるその調節機序)

Endocrine Journal 第44巻 第3号 409-417 頁 (1997年6月発行) 酒井啓治, 岩下光利, 武田佳彦

### 副論文公表誌

- 1) 子宮筋腫の診断にて単純子宮全摘出術施行後に発生した子宮肉腫の1例. 日産婦東京地方会誌 43(3): 337-340 (1994) 酒井啓治, 安達知子, 滝沢 憲, 井口登美子, 武田佳彦
- 2) HELLP 症候群が疑われた子癩の一例. 日産婦東

京地方会誌 42(1): 118-121 (1993) 村井加奈枝, 酒井啓治, 武知公博, 鬼原勝之

- 3) 卵巣チョコレート嚢胞内ダナゾール注入療法の試み 第2報. エンドメトリオーシス研究会誌 15: 205-208 (1994) 安達知子, 中山摂子, 三室卓久, 工藤美樹, 網野幸子, 酒井啓治, 岩下光利, 武田佳彦
- 4) 腫瘍マーカー高値で悪性腫瘍を疑われた80歳高齢女性の緑膿菌による子宮留膿腫の1例. 日産婦東京地方会誌 45(2): 170-173 (1996) 長主真理, 木村 敬, 吉岡美和子, 酒井啓治, 斉藤理恵, 村岡光恵, 高木耕一郎, 黒島淳子
- 5) 周産期の水・電解質バランス 性周期と水・電解質代謝の特徴. 周産期医 27(4): 453-456 (1997) 黒島淳子, 酒井啓治