

(113)

氏名(生年月日)	平 野 郁 子
本 籍	
学 位 の 種 類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第1841号
学位授与の日付	平成10年3月20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	胎盤形成過程における線溶系因子の検討
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 内山 竹彦, 石井 哲夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

胎盤形成は絨毛の脱落膜への侵入から始まり, この侵入機序には線溶系因子, 線溶系酵素阻害因子などによる局所の蛋白融解が関与することが示唆されているがその詳細は不明である。本研究は正常な胎盤形成過程における線溶系酵素の調節機序を検討するため, 妊娠初期, 中期, 後期の胎盤組織の絨毛, 脱落膜における線溶系酵素とその receptor, 線溶系酵素阻害因子の関与とそれらの局在について検討した。

〔対象および方法〕

妊娠初期 (n=12), 中期 (n=10), 後期 (n=10) の胎盤の脱落膜, 絨毛を対象とした。それぞれ細切, 可溶化後, 遠心して得られた上清を組織抽出液検体とし, ELISA 法にて urokinase type plasminogen activator (uPA), tissue type plasminogen activator (tPA), uPA receptor (uPAR), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を測定した。また, 得られた検体のうち, 妊娠13, 17, 38週の胎盤組織を用いて uPA, uPAR, tPA, PAI-1, cytokeratin の免疫組織染色を行った。

〔結果〕

組織抽出液による検討では, ①絨毛, 脱落膜中の uPA は妊娠時期による変化は少なく, 一定の値を示した, ② uPAR は絨毛に比べて脱落膜中に有意に多く, 脱落膜中 uPAR は初期に最も高く, 後期に著明に低下した, ③ tPA は初期脱落膜中に高く, 後期に低下した, ④ PAI-1 は初期脱落膜中に多く, 後期に低下した。免疫組織染色による検討では, uPA は妊娠初期, 中期の

cytotrophoblast (CT) に染色性を示した。一方, uPAR は妊娠初期, 中期の脱落膜中の extravillous trophoblast (EVT) および CT に認められた。なお EVT は cytokeratin による染色で同定した。PAI-1 は後期で脱落膜に染色性を示した。

〔考察〕

組織抽出液による検討では, uPA は絨毛, 脱落膜間, 妊娠時期による有意な変動を示さなかったが, uPAR, tPA, PAI-1 は妊娠初期脱落膜中に高く, 後期に減少していることから, これらの因子が胎盤形成機序に関与していると推測された。一方, 免疫組織染色では, uPA, uPAR はともに初期の CT および EVT に染色性を示し, 後期の胎盤組織では染色性が弱かった。これらの成績から, 妊娠初期の脱落膜組織抽出液中の uPAR が高値を示したのは脱落膜中に混在する EVT を分離できず, EVT に存在する uPAR を測定した結果と推測された。以上のことから, 絨毛の脱落膜への侵入過程が uPA, uPAR を介しての局所的蛋白融解により起こり, また脱落膜側でも後期胎盤の免疫組織染色で示されたように PAI-1 により線溶系を抑制し, 胎盤形成が調節されている可能性が示唆された。

〔結論〕

妊娠初期, 中期では, CT, EVT 中に線溶系因子である uPA, uPAR が存在して絨毛の脱落膜への侵入が起こり, 胎盤形成過程が進行するが, 妊娠後期では脱落膜中の PAI-1 が線溶系を抑制して胎盤形成の調節を行っている可能性が示唆された。

論文審査の要旨

ヒト胎盤は、胎児絨毛が母体側脱着膜に侵入し、脱着膜を融解して hemo-chorial placenta が形成され、局所の蛋白融解が関与することは知られているが、その詳細は不明である。

本研究は、線溶系酵素の胎盤形成過程における調節機序を明らかにするため、妊娠初期・中期・後期の絨毛・脱着膜を分離して線溶系酵素とその receptor 線溶系酵素阻害因子を定量するとともに、その局在についても検討した。uPA は絨毛・脱着膜で差がなく、妊娠性変化を認めなかったが、uPAR, tPA, PAI-1 は妊娠初期脱着膜に高く、後期には著明に減少した。

その結果、uPA, uPAR を介して局所性蛋白融解を生じ、中期以降は PAI-1 が線溶系を制御して胎盤形成を調節していることを明らかにした学術上価値のある論文である。

主論文公表誌

胎盤形成過程における線溶系因子の検討

東京女子医科大学雑誌 第67巻 第12号
1078-1083頁(平成9年12月25日発行)平野郁子,
中林正雄, 矢島正純, 武田佳彦

副論文公表誌

- 1) 妊娠中毒症における胎盤局所の PAI-1 産生調節機構. 日妊娠中毒症会誌 3 : 102-103 (1995) 平野郁子, 佐倉まり, 塩崎美織子, 中林正雄, 武田佳彦
- 2) 急性増悪により心膜炎, 腎不全を併発した SLE 合

併妊娠分娩の一例. 日産婦東京会誌 42(4) : 531-535 (1993) 平野郁子, 柿木成子, 高木耕一郎, 中林正雄, 武田佳彦, 内藤 隆, 二瓶 宏

- 3) MacCune-Albright 症候群合併妊娠の一例. 日産婦東京会誌 43(4) : 405-408 (1994) 平野郁子, 東梅久子, 佐々木総子, 木下優子, 塩田恭子, 高橋敬一, 横尾郁子, 山田義治, 宮川智幸, 伊豆田誠人, 佐藤孝道
- 4) 心疾患合併妊娠. 産と婦 63 : 214-215 (1996) 武田佳彦, 平野郁子