

(80)

氏名(生年月日)	ヨシダ マサミ 吉 田 真 美
本 籍	
学 位 の 種 類	医学博士
学位授与の番号	乙第1158号
学位授与の日付	平成3年2月15日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	妊娠時におけるエストロゲン、プロゲステロンによる腎尿細管上皮細胞ライソソーム膜の不安定化に関する生化学的検討
論文審査委員	(主査) 教授 降矢 熒 (副査) 教授 武田 佳彦, 小幡 裕

論 文 内 容 の 要 旨

目的

妊娠時には gestosis に代表される疾患が高頻度で起こることから、ヒトの正常妊娠時における腎尿細管機能の変化を生化学的に検討した(論文1)。

論文1において準臨床的な腎尿細管障害が認められたことから、妊娠時血清中に激増する女性ホルモン(エストロゲン; E_2 , プロゲステロン; P)がラット腎尿細管上皮細胞ライソソーム膜におよぼす不安定化作用について検討した(論文2)。

対象及び方法

妊婦尿について、腎尿細管障害の指標とされている、尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 活性、NAG アイソザイムパターンの変動、 α_1 , β_2 -ミクログロブリン (α_1 -m, β_2 -m) 量を測定し、妊娠に伴う変化を検討した。高活性を示した妊娠については経過観察を行った。同時に DEAE-cellulose-fine を用いた NAG-B アイソザイム画分の簡便測定法(バッチ法)を開発した(論文1)。

Wistar 種ラットの腎皮質から percoll 法によりライソソーム膜を調整し、ライソソーム画分に E_2 又は P を添加してライソソームから遊離される NAG 活性を測定した。in vivo 実験として、ラットに $150\mu\text{g}$ の E_2 又は P を週2回、6週間皮下注射により投与、体重、尿中 NAG 活性、蛋白濃度を測定し、更に尿中蛋白の SDS-PAGE 像を観察した。また投与ラットの腎皮質についてライソソーム酵素である β -galactosidase (β -Gal), NAG の比活性を測定した(論文2)。

結果及び考察

1. 正常妊娠において、尿中 NAG 活性は妊娠週数の進行に伴って上昇し、32~36週で最高値に達した(3.8倍, $p < 0.005$)。出産直後には、著しい活性低下が観察された。高 NAG 活性を示した妊婦には高頻度で母体又は新生児に何らかの臨床所見が観察された。

2. 妊婦尿中 α_1 -m, β_2 -m も妊娠進行と共に上昇し、対照群に比して5.8倍 ($p < 0.005$), 64倍 ($p < 0.05$) に達した。これらは尿中 NAG 活性と正の相関を示し、腎尿細管の再吸収機能低下が推定された。

3. 妊婦尿中 NAG アイソザイムは、NAG 活性上昇とともに変動し、NAG-B 画分の占める比率が増大した。両者間に正の相関が認められ、これは腎疾患での動向に一致した。

4. バッチ法で得られた尿中 NAG-B 画分の値は、イオン交換カラムクロマトグラフィー法による値とよく一致し($r = 0.985$)、本法が正確且つ迅速な測定法であることが示された(論文1)。

5. ラット腎皮質ライソソームからの NAG の遊離は、 E_2 および P 添加により著しい増加を示し、 E_2 および P による膜不安定化が推測された。

6. E_2 投与ラットでは、体重増加率の減少、尿中 NAG 活性の増加、電気泳動像の低分子領域に差が認められた。更に腎皮質の NAG, β -Gal に高い比活性が観察された。一方、P 投与ラットは対照群との間に差が認められなかった(論文2)。

結語

正常妊娠においても準臨床的な腎尿細管障害の存在が観察された。その一原因として妊娠進行に伴って激

増するエストロゲン、プロゲステロンによる上皮細胞ライソソーム膜不安定化作用が示唆された。

論文審査の要旨

本論文は、正常妊娠時にヒト尿中の N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性およびその B-型アイソザイム画分、 α_1 -microglobulin・ β_2 -microglobulin の排出が、妊娠の進行に伴いいずれも有意に増加することを明らかにした。さらに、これらの準臨床的な腎尿細管機能の異常の一因が妊娠の進行に伴って血中濃度が激増する estradiol・progesterone の膜不安定化作用によるという可能性を、ラット腎皮質から精製したライソソームを用いた *in vitro* 実験および estradiol を投与したラットの *in vivo* 実験により証明したもので、学術上価値あるものと認める。

主論文公表誌

- 1) 正常妊娠時の腎尿細管機能を反映する尿中微量蛋白質成分の変化
東京女子医科大学雑誌 第60巻 第6号
484-493頁 (平成2年6月25日発行)
- 2) エストロゲン、プロゲステロンによるラット腎尿細管細胞ライソソーム膜の不安定化
東京女子医科大学雑誌 第60巻 第10・11号
955-962頁 (平成2年11月25日発行)

副論文公表誌

- 1) Aroma of roasted green tea (Hoji-cha) (焙じ茶の香気成分)
Agr Biol Chem 37 (9) : 2147-2153, 1973

- 2) 5'-Phosphodiesterase formation by cultured plants cells (植物培養細胞による5'-phosphodiesterase の生成)
Agr Biol Chem 37 (12) : 2849-2854, 1973
- 3) 醤油の香り立ち (トップノート) を構成する成分
栄養と食糧 33 (1) : 39-40, 1980
- 4) 妊娠時における尿中の N-acetyl- β -D-glucosaminidase 活性
東女医大誌 55 (1) : 55-63, 1985
- 5) 妊娠時におけるヒト尿中蛋白質成分の解析
医学と生物学 112 (2) : 119-124, 1986