

(50)

氏名(生年月日)	オオ 大	ヒラ 平	アツシ 篤
本 籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	乙第1214号		
学位授与の日付	平成3年10月18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>Epidermal growth factor</b> の胎児・胎盤発育における生理学的意義		
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 大森 安恵, 笠島 武		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 目的

EGFが胎児、胎盤に及ぼす影響を検討するため、妊娠尿中および羊水中の濃度、妊娠各時期の胎盤のEGFレセプターの容量、親和性を測定し、胎児胎盤発育との相関を解析した。また、動物実験として、妊娠各時期の母体マウスに抗EGF血清を投与し、母体血中EGFを中和したときの胎児胎盤重量への影響を検討した。

#### 方法

妊娠各時期の妊娠尿、羊水を採取し、EGF濃度をRIAで測定した。また、妊娠各時期の胎盤を採取し、ホモジェナイズ後、30,000gの膜レセプター分画を採取し、RRAにてEGFレセプターの容量、EGFに対する親和性を測定した。マウスEGFを家兎に免疫し、高力価のEGF抗体を作製した。この抗血清を妊娠マウス腹腔内にDay 8-10 (E-1群)、Day 10-12 (E-2群)、Day 12-14 (E-3群)、Day 14-16 (E-4群)、Day 16-17 (E-5群)に投与し、Day 18に母体マウスを断頭し、胎児、胎盤を取り出し、各母体ごとにその重量を測定した。また、Day 8-17に正常家兎血清を投与したものをC群とした。

#### 結果

①妊娠各時期および非妊時の尿中EGF濃度は、有意の変動を認めず、妊娠31-40週の妊娠尿中EGF濃度と出生時児体重、胎盤重量との間にも有意の相関は認められなかった。②羊水中EGF濃度は、尿中EGFと比較し、はるかに低濃度であるが、妊娠週数と共に有意に増加し、満期産時(妊娠37-41週)の羊水EGF濃

度と胎盤重量との間に相関が認められた( $r=0.78, p<0.05$ )。③ヒト胎盤中EGFレセプターは、単一の高親和性の結合部位の存在が示され、その親和性は、妊娠各時期で不変だったが、結合容量は、妊娠末期では、 $18.4\pm 2.8\times 10^2$  pmol/mg proteinと初期の $3.6\pm 1.1\times 10^2$  pmol/mg protein、中期の $7.0\pm 1.6\times 10^2$  pmol/mg proteinと比較し有意に増加していた( $p<0.01$ )。④マウスへの抗EGF抗体投与実験では、胎児重量は、E-1、E-3、E-5群でC群より有意に増加したが、E群全体とC群では有意差はなかった。一方、胎盤重量は、E-1、E-2群はC群と比較し、有意差を認めなかったが、E-3、E-4、E-5群でと、C群に較べ有意な低値を示し、特に妊娠末期に抗体を投与したE-5群でその差が顕著であった。

#### 考察及び結論

①尿中EGFは、血中濃度よりはるかに高値であるが、妊娠時の胎児、胎盤発育との関連は認められない。②羊水中EGFの起源は不明だが、胎児由来の可能性が最も考えられ、その濃度の妊娠後期の増加は、胎児の腎成熟を反映している可能性が高い。③羊水EGF濃度と胎盤重量との相関を認め、羊水EGFが胎盤発育に関与している可能性が示唆された。④胎盤EGFレセプターが妊娠末期に増加することは、EGFが、妊娠末期の胎盤に生物学的作用を有することを示唆した。⑤妊娠マウスの抗EGF抗体実験で、胎盤発育が妊娠末期での抗体投与群ほど抑制されたことより、EGFが胎盤発育に関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

本論文は、胎児・発育に対する成長因子の1つであるEGF (epidermal growth factor) について、臨床ならびに基礎的検討によりその意義を追求したもので、臨床検討では羊水中EGFが胎盤重量と相関し、胎盤でのレセプター容量が妊娠後期に有意に増加することを明らかにした。

基礎的検討では、抗EGF抗体を作製して妊娠マウスに投与し、胎盤重量が有意に抑制されることを認めた。EGFの胎盤発育への直接的影響をはじめて明らかにした学術上価値あるものである。

### 主論文公表誌

Epidermal growth factorの胎児・胎盤発育における生理学的意義  
東京女子医科大学雑誌 第61巻 第7号  
591-597頁 (平成3年7月25日発行)

### 副論文公表誌

- 1) 糖尿病性網膜症のある妊婦の分娩管理. プラクティス 3 (1): 68-72 (1986) 大平 篤, 岩下光利, 中林正雄, 亀山和子, 大森安恵, 武田佳彦, 坂元正一
- 2) 羊水栓塞が疑われたDIC症例. 日産婦東京会誌 40 (1): 130-133 (1991) 大平 篤, 北条 智, 松代直美, 熊谷 清, 長 伸弘, 鬼原勝之, 向

田政博

- 3) 腹膜偽粘液腫. 産科と婦人科 52 (5): 41-46(1985)吉田茂子, 村山啓三郎, 大平 篤, 稲生由紀子
- 4) 高TSH血症を示す不妊(育)症患者の検討. 日本不妊学会雑誌 35 (2): 100-104 (1990) 安達知子, 菖蒲由美子, 岩下光利, 大平 篤, 篠崎百合子, 中林正雄, 武田佳彦, 坂元正一
- 5) 11歳の少女に発生した卵巣癌の1例. 日産婦東京会誌 39 (4): 342-345 (1990) 熊谷 清, 北条 智, 松代直美, 大平 篤, 長 伸弘, 高木 實, 浜本鉄也