

氏 名 (本籍) ^{ふか}深 ^や谷 ^{たか}孝 ^お夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 3 7 7 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 7 年 2 月 2 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 4 9 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 ヒト胎児・新生児臍帯静脈血中プロラクチン
 値の検討

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 鈴 木 雅 洲 教 授 吉 永 馨

 教 授 多 田 啓 也

論文内容要旨

ヒト胎児プロラクチン (PRL) は胎生9週頃より胎児下垂体中に見い出され、胎生12週頃より胎児血中で測定可能となる。胎児における血中PRL値は、妊娠28週頃より急速に増加し、妊娠末期では正常成人の約10数倍の値に達するとされている。

胎児PRLは胎児下垂体由来とされているが、この高値を示す視床下部・下垂体系PRL内分泌機構は未だ十分解明されていない。視床下部の存在しない無脳児において、臍帯静脈血中PRL値は正常新生児と比較し、差が認められないところから、胎児下垂体PRL分泌には視床下部以外にも関与する因子が存在すると考えられる。

胎児PRLの胎児に与える生理作用についても不明な点が多い。現在のところ胎児PRLの生理的作用としては、adrenocorticotropicな作用、lung maturationの促進、羊水のosmoregulatorとしての作用が推測されている。また、PRLは成長ホルモン(GH)と蛋白構造が類似しているところから、growth promotingな作用も有する可能性があると考えられる。従って、今回は胎児におけるPRL分泌とPRLの胎児に与える生理的作用とくに胎児の成長との関係について研究した。

対象は、妊娠18週以降の流早産児・正常産正常新生児・無脳児・双胎でありこれら児の臍帯静脈より採血し、PRL、GH、estradiol-17 β (E₂-17 β)を二抗体法RIAで測定した。無脳児は死亡後剖検にて視床下部がないことを確認した。

結 果

臍帯静脈血中PRL値は妊娠28週を境にして急上昇することが認められた。正常新生児における臍帯静脈血中PRL値は 324 ± 119 ng/ml (mean \pm SD)であり、無脳児の臍帯静脈血中PRL値は 253 ± 86 ng/mlで両者の間に有意な差は認められなかった。早期産児における出生後の血中PRL値の経日的推移の検討では、出生后1~2週以内に血中PRLが急速に低下することが認められた。

臍帯静脈血中GH値は、正常新生児： 16.5 ± 9.0 ng/ml、無脳児： 2.4 ± 7.3 ng/mlで両者の間には有意な差 ($p < 0.005$) が認められた。

臍帯静脈血中E₂-17 β 値は正常新生児： 12.4 ± 8.0 ng/ml、無脳児： 2.3 ± 1.4 ng/mlで両者の間に有意な差が認められたが、これは無脳児症例のほとんどが早期産児であったことによると考えられる。実際、妊娠35、40週の2例の無脳児のE₂-17 β 値は4.0、5.5 ng/mlと正常新生児の下限値まで達していた。

TRH負荷による無脳児血中PRL値の経時的推移の検討では、血中PRL値の有意な変化は認められなかった。

正常新生児において、臍帯静脈血中PRL値と $E_2-17\beta$ 値の相関を求めたところ、両者の間には有意な正の相関が認められた ($r=0.310$, $n=105$, $p<0.01$)。

正常新生児において、出生体重別に臍帯静脈血中PRL値を検討すると3000g以下の児： 380 ± 102 ng/ml, 3500g以上の児： 281 ± 79 ng/mlで両者の間には有意な差 ($p<0.001$) が認められた。

出生体重と臍帯静脈血中PRL値の相関を求めたところ両者の間には有意な負の相関が認められた ($r=-0.306$, $n=118$, $p<0.01$)。またGHについて同様な相関が認められた。

子宮内における発育が遅延している児 (SGA児) の臍帯静脈血中PRL値は 227 ± 19 ng/mlで、同じ出生体重の正常新生児の 333 ± 100 ng/mlに比し有意に ($p<0.01$) 低値であった。

視床下部の存在しない無脳児の臍帯静脈血中PRL値が正常新生児と差がなく、TRH負荷にてPRL値の有意な上昇を示さなかったことより胎児PRL分泌には視床下部以外にも分泌を調節する因子の存在が示唆される。妊娠末期に向って上昇した臍帯静脈血中PRLが分娩とともに急速に低下することは胎盤より供給されていたestrogenの消失が考えられ、今回臍帯静脈血中 $E_2-17\beta$ 値とPRL値の間に相関が認められたことは胎児PRL分泌をestrogenが促す可能性も示唆された。PRLの胎児血中の値は28週を越えると急速に上昇する。胎児の成長もこの時期より著しく、PRLは児の成長に関係すると考えられ、今回の出生体重と臍帯静脈血中PRL値の相関やSGA児の検討などによりPRLは児の成長を促す因子とも考えられた。また、無脳児のGH値の検討より、胎児におけるGHは成長ホルモンとしての作用を有さず、PRLがGH的生理作用を有する可能性も推測された。

審 査 結 果 の 要 旨

ヒト胎児 prolactin (PRL) は、胎生9週頃より胎児下垂体中に見い出され、胎生12週頃より胎児血中で測定可能となる。その後 term に向ってその血中値が増加し、成人の10数倍もの高値を示す。下垂体 PRL 分泌は視床下部性の releasing factor, inhibiting factor により調節を受けるが、胎児においては視床下部、下垂体系の発達が未熟と考えられており胎児下垂体 PRL 分泌調節には他の factor の存在が示唆される。本研究においては、視床下部の存在しない無脳児の血中 PRL 値が成長新生児とくらべて有意な差を認めなかった。この結果は無脳児という特殊条件下での値ではあるが、少なくとも胎児下垂体 PRL の分泌に視床下部の存在を必ずしも必要としないことを示唆した。また、無脳児に対する TRF 負荷の結果にて、PRL が有意な上昇を示さなかったことは、胎児下垂体は TRF に反応しない可能性も示唆される。さらに新生児血中 PRL 値は出生后急速に減少することが認められ、視床下部・下垂体系のみで PRL の分泌調節が行われているとは考え難い。分娩を境にして、胎児血中 estrogen が急速に低下することより胎生期の下垂体 PRL 分泌が estrogen により調節を受けている可能性が考えられる。本研究の結果では臍帯静脈血中 PRL 値と estradiol 値の間に有意な相関を認め、胎生期における PRL 分泌が estrogen により一部調節を受けることが示唆された。PRL の生理的意義については、成人における催乳ホルモンとしての意義以外には明らかにされていない。PRL は系統発生的なホルモンと考えられ、下等脊椎動物では種々の生理的作用を有している。胎児はその個体発生の上で系統発生を繰返していると考えられ、ヒトなどの哺乳動物における PRL の作用を解明するうえで胎児の PRL を検討することは非常に意義のあることと考えられる。近年 PRL は成長ホルモン (GH)、human chorionic somatomammotropin などとともに growth promoting な作用を有することが考えられている。本研究では双胎における出生体重と PRL 値の有意な相関、あるいは small for gestational age infant と正常新生児の間の PRL 値の有意な差、さらに血中 GH 値が有意に低値である無脳児において PRL 値が有意な差を認めずしかも発育が遅延していないことを認めたことより、胎児の成長に PRL が一部関与していることを示した。一方、GH は胎生期において児の成長に必ずしも必要としないことも示唆した。正常新生児において臍帯静脈血中 PRL 値と出生体重に負の相関を認めたことは、体重が小さい児ほどその後の成長を維持するために比較的高値を示すことが推測される。以上の研究は、医学博士の学位を与えるに相当であると判定した。