



胎盤における凝固線様物質、特にplacental plasminogen activator (PPA) の局在に関する免疫組織化学的研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 京戸, 裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/868

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 15号	学位授与年月日	昭和60年 3月26日
氏 名	京 戸 裕		
論文題目	胎盤における凝固線溶物質、特に placental plasminogen activator (PPA)の局在に関する免疫組織化学的研究		

医学博士 京 戸 裕

論文題目

胎盤における凝固線溶物質、特に placental plasminogen activator (PPA) の局在に関する免疫組織化学的研究

論文の内容の要旨

目的：生化学の進歩と共に、抽出や精製に関する技術の発達はめざましく、凝固線溶系に関しても、種々の物質が発見され、その生理的意義が解明されつつある。我々は初めて胎盤から線溶系酵素、すなわち placental plasminogen activator (PPA) を抽出・精製することに成功した。今回、酵素抗体法によって、胎盤組織の PPA を染色すると共に、凝固系関連物質である fibrinogen (FBG)、fibronectin (FN) も染色し、それらの組織学的局在およびその生理的意義を明らかにせんとした。

方法：この PPA を家兎に免疫した後、この抗血清の IgG 分画を取り、ペプシン分解によって抗 PPA- $F(ab')_2$ を調整し、酵素抗体法(間接法)にて凍結切片を染色した。他の抗体もすべて $F(ab')_2$ とした。

結果：①初期絨毛では、PPA は栄養膜細胞の細胞質が弱陽性、FN は絨毛の間質が陽性に染色された。また PPA、FBG と FN の 3 者とも絨毛間 fibrinoid が強陽性に染色された。②初期脱落膜では、PPA は腺管の管腔側表面と分泌物が強陽性、血管の平滑筋と内皮細胞が陽性、脱落膜細胞は弱陽性に染色された。また FBG と FN は脱落膜細胞の間質が陽性に染色された。③末期胎盤では、PPA は絨毛と基底板上にある合胞体細胞の遊離縁が強陽性、合胞体細胞の細胞質は陽性に染色された。FBG は絨毛血管の胎児血が陽性、FN は絨毛の間質が陽性に染色された。また 3 者とも絨毛間 fibrinoid が強陽性、基底板上 fibrinoid は陽性に染色された。

結語：① PPA は栄養膜細胞で合成され、遊離縁より分泌される。② FBG は血漿中に存在し、胎盤組織中に存在しない。③ FN は絨毛間質の基質に存在し、細胞の構築に関与している。④ PPA、FBG と FN は fibrinoid 上で同じ分布を示すことから、“fibrin という場”で活発に凝固線溶現象を行っている。以上のことが推論された。

論文審査の結果の要旨

胎盤は母体血液と胎児絨毛とが接し、胎児が酸素や栄養物を吸収し、炭酸ガスや老廃物を排泄する重要な場である。かかる場ではあるが、母体血液は絨毛間腔に動脈血として存在することは流体力学的にも特異な現象である。従って、この腔には凝固・線溶系の異常によって血栓形成や出血が発生しやすく、微妙な homeostasis によって正常の循環が行なわれている。

一方、胎盤組織そのものが各種のホルモンを産生することは知られているものの、凝固・線溶系物質を産生することは、2、3 の物質を除いて殆ど知られていない。

ここにおいて、最近胎盤においても plasminogen activator が存在することが明かとなり、placental plasminogen activator (PPA) と命名された。今回、申請者は PPA の胎盤内の局在を明らかにする目的で免疫組織化学的研究を行なったが、合わせて、fibrinogen (FBG) および fibronectin (FN) の胎盤内局在をも免疫組織化学的に検索した。

- 1) 抽出、精製された PPA により、家兎抗 PPA 血清を得た後、この IgG 分画をペプシンで処理し $F(ab')_2$ を申請者ら自身によって作製した。
- 2) PPA の局在は、妊娠初期では絨毛栄養膜細胞全体に分布しているが、妊娠末期では合胞体細胞にのみ認められ、特にその遊離縁に強く認められる。このことから PPA が栄養膜細胞で産生、分泌されていることと結論した。
- 3) 絨毛間腔にしばしば認められるフィブリン様物質には、PPA、FBG、FN が強く陽性となり、この場において凝固・線溶系活動が活発に働いていることがわかった。
- 4) FN は絨毛の間質や胎盤基底板上に陽性となり、胎盤の形成や分娩時の止血に 1 つの役割を果たしてい

ることが推定された。

この研究において最も高く評価されることは、PPAの局在性の決定であろう。胎盤において凝固・線溶系物質が胎盤組織の特定の細胞によって産生されていることが明らかになったのは、この酵素が最初であるとみなされる。これを可能にしたのは、方法論的に、酵素抗体間接法を用い、かつ一次抗体ならびに二次抗体のFc部分を除去することにより、Fc receptor に富む胎盤組織にびまん性に非特異的に反応することを防止しえたためと思われる。

この研究を契機として、胎盤中に存在する種々の活性を有する物質の分離や局在性の解明、さらにはこれらの物質の臨床的応用が期待される。

残された問題として、

- 1) PPAは子宮脱落膜血管内皮と強陽性に反応があったことより、tissue plasminogen activator (tPA)との免疫組織学的交叉反応があることが考えられる。従って、PPAとtPAとの分子レベルによる相同性に関することを明かにする必要があること。
- 2) PPAの栄養膜細胞の超微形態レベルでの局在性について明らかにし、その産生細胞であることをより明確にする必要があること。
- 3) 免疫組織化学的方法において、弱陽性の意義をどこまで認めることができるか、更に検索する必要があること。

などが指摘され、より追求すべき問題は残されているものの、本論文の新知見については本質的であり、且つ意義深いものであることが確認された。

以上の理由により、本研究は医学博士の授与に値するものと判断され、全員の賛成によって審査を終了した。

論文審査担当者	主査	教授	喜 納	勇	
	副査	教授	川 島	吉 良	副査 教授 阪 口 周 吉
	副査	教授	白 澤	春 之	副査 教授 高 田 明 和