

氏名	渡 邊 園 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2709号
学位授与の日付	平成16年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	哺乳類の胎生期における Heme 分解系の解析とその生理的意義に関する考察
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 成松 鎮雄 教授 森山 芳則

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

胎生期では旺盛な胎児（仔）の発育に応じた活発な Heme 合成に比して、分解は不活発であるとされていたが、胎盤で Heme 分解系律速酵素 HO-1 が発現していることが見出された。Heme 分解反応は一酸化炭素 (CO) や Biliverdin (BV)・ Bilirubin (BR)等の生理活性物質を産生することが知られており、胎盤における HO-1 発現は不要となった Heme を分解する以外の、生理的役割を担う可能性が考えられる。そこで筆者は、個体発生から胎生期における HO-1 発現の生理的意義を明らかにすることを目的として、Heme 分解系酵素の発現動態と分布について詳細な検討を行なった。

ヒト胎盤の HO-1 発現は、妊娠初期から既に、子宮脱落膜と接している細胞特異的に高発現が認められた。 *ho-1* の発現量は妊娠初期～中期において出産前後の胎盤に比べて有意な高いレベルを示した。また妊娠中期に原因不明の胎児死を起こした 3 症例では同週齢の正常な胎盤に比べ *ho-1* 発現が低下しており、胎盤組織内に鉄の沈着が多く認められた。

一方マウス胎生期においては、着床直後より胎盤へと分化する細胞特異的に HO-1 発現が認められた。胎生 14.5 日齢胎盤では胎仔諸臓器中最も高い *ho-1* 発現を呈し、その後出産に向けて減少傾向を示した。またマウス胎盤の HO-1 は子宮に隣接した細胞特異的に発現していた。Heme 分解系第二酵素 BV reductase-A (BVR-A) は、HO-1 とは異なる細胞分布を示した。組織中の BV/BR 含量を検討した結果、胎仔・胎盤のいずれにおいても検出され、特に HO 活性の低い胎仔で胎盤よりも大量の BV の蓄積が認められた。以上の結果から、ヒトおよびマウス胎盤においては、胎生初期から中期にかけて HO-1 が高発現しており、胎盤は胎生期における主たる Heme 分解の場であるのみならず、その反応生成物が母体、胎児（仔）において重要な生理機能を果たしていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

Heme は補欠分子であり、電子伝達系やヘモグロビンにおいて中心的役割を果たしている。生体内において、Heme は合成系と分解系のバランスによって適正量に保たれている。分解系の律速酵素 Heme oxygenase (HO) の誘導型 isozyme である HO-1 はストレス・タンパク質であり、ストレスに応答して細胞を保護する作用を持っている。哺乳動物の胎生期における Heme の動態については不明な点が多いが、著者らは齧歯類の胎生期に、胎盤において HO-1 が高発現していることをすでに見出している。また、別のグループによってヒトの胎盤でも発現していることが報告されている。そこで著者は胎生期における HO-1 発現を中心に Heme 分解系に関する解析をおこなった。そして、ヒト胎盤を用いた免疫組織化学的解析により、妊娠初期、妊娠後期に発現している部位を明らかにした。また、妊娠中期に胎児死をおこした症例について解析し、*ho-1* 遺伝子の発現が明らかに弱かったことを見出している。一方マウスにおいても解析し、胎生の時期に応じた発現部位と発現量を明らかにした。そして、胎盤における HO 活性も *ho-1* 発現と同じような動態を示すことを明らかにした。さらに、Heme 分解系の二番目の酵素である Biliverdin reductase-A についてもマウス胎盤における発現分布を検討し、HO-1 とは逆の発現動態を示すことを見出した。Heme 分解の反応生成物である CO などが生体内でメディエーターとして働くことから、胎盤における Heme 分解は単に不要となった Heme の分解という意味だけでなく、広い生理的意味をもつことが示唆された。

本研究は学術上大変興味深いものであり、審査委員会はこの論文が博士（薬学）の学位に値するものと判断する。