OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Expression of Apoptosis in Placentas from Mice Lacking the Prostaglandin F Receptor
Author(s)	穆, 俊武
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43796
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【105】

氏名	穆 俊武（ぼく しゅんぶ）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 16902 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Expression of Apoptosis in Placentas from Mice Lacking the Prostaglandin F Receptor （Prostaglandin F レセプター欠損マウスにおける胎盤のアポトーシスに関する検討）
論文審査委員	（主査） 教授 村田 雄二 （副査） 教授 辻本 賀英　教授 青笹 克之

論文内容の要旨

【目的】

アポトーシスは遺伝子によって制御された細胞の死の過程であり、胚発生、生体制御、生体防御に重要な役割を果たし、その異常が多くの疾病の原因となる。近年、妊娠に対するアポトーシスの関与が注目され、妊娠初期の胎盤形成や胎児発育遅延を初めとする種々の異常妊娠でのアポトーシスの役割が解明されつつある。一方、妊娠42週になっても分娩に至らない過期妊娠では、胎児死亡、新生児死亡の危険性が高く、周産期臨床の大きな課題の一つである。過期妊娠では胎盤の加齢に伴い胎盤の機能が低下し、それが周産期予後を悪くする原因と考えられているが、未だ証明されていない。胎盤の加齢とアポトーシスの関係を示唆するヒト胎盤での報告もあるが、明確な結論を出すに至っていない。そこで我々は、分娩発来が欠如した prostaglandin F レセプター欠損マウスに着目し、これを過期妊娠のモデルとして用い、胎盤の加齢とアポトーシスとの関係を明らかにすることを目的とし研究を行った。

【方法ならびに成績】

1．妊娠した Wild type のマウスと FP 欠損マウスをそれぞれ妊娠10日から18日、妊娠10日から23日の間に帝王切開を行い、胎仔の生死、胎仔体重、羊水量、胎盤重量、脱落膜重量を測定し、それぞれの妊娠日数による変化を調べた。妊娠18日までは Wild type、FP 欠損マウスにおいて、胎仔体重、羊水量は18日まで増加するのに対して、胎盤重量は18日より、脱落膜重量は14日より減少を始め、妊娠日数に伴う変化には両者に差を認めなかった。FP 欠損マウスでは23日までに分娩が発来したものは1例もなく、胎仔死亡の割合は19日より徐々に増加し、23日までにはすべて胎内死亡した。

2．Wild type と FP 欠損マウスでの胎盤および脱落膜でのアポトーシスを組織学的に検討した。胎盤と脱落膜の観察は、一部は胎盤を子宮筋層から剥離しない状態でそのままホルマリン固定し、パラフイ包埋して、組織切片を作成し、また一部は胎盤と脱落膜を分けて、それぞれの重量を測り、DNA 断片化の解析を行った。アポトーシスは TUNEL 染色法で確認し、一つの検体で三視野確認し、全細胞数に対する TUNEL 陽性率を求め各部位でのアポトーシス率とした。TUNEL 陽性細胞は絨毛細胞、脱落膜のすべてで認め、陽性細胞の出現率は妊娠日数が進むにつれて増加し、特に脱落膜で有意に高率であった。妊娠18日までは各部位でのアポトーシス率に Wild type と FP 欠損マウスとで差がなかった。FP 欠損マウスでは18日以降23日までアポトーシス率は妊娠日数につれてさらに増加した。

3．妊娠21日と22日の生存仔と死亡仔のそれぞれについて、胎盤でのアポトーシス率をTUNEL法により、またCaspase-3とBcl-2の発現を免疫組織染色およびWestern blotting法により検討した。胎内死亡群は生存群に比べてアポトーシス率は有意に高く、さらに活性型Caspase-3は高発現し、Bcl-2の発現は低かった。

【総括】

FP欠損マウスは妊娠18日以降分娩が発来せず、23日までに全ての胎仔が死亡しており、過期妊娠の良いモデルとなることが示された。脱落膜および胎盤重量の推移より妊娠18日以前より既に加齢による影響が出現しており、その原因としてアポトーシスが関与している可能性が示唆された。さらに胎盤機能の低下にもアポトーシスが関与している可能性が胎内死亡との関連より示された。

論文審査の結果の要旨

過期妊娠では加齢に伴い胎盤機能が低下することが臨床的に問題となっているが、実験的に加齢と胎盤機能との関係を研究する方法がなかった。本研究は分娩発来が欠如したprostaglandin Fレセプター欠損マウスを用い、胎盤の加齢とアポトーシスとの関係を明らかにすることを目的として行われた。

その結果、胎児重量、胎盤重量、脱落膜重量、アポトーシスの出現はノックアウトとワイルドタイプとの間で差はなかった。胎盤と脱落膜でのアポトーシスは妊娠10日以降増加し、18日以降の過期妊娠では、さらに増加した。アポトーシスは胎盤より脱落膜において著明に認められた。死亡群は生存群に比べて胎盤でのアポトーシスは増加し、また活性型Caspase-3は増加、Bcl-2は低下した。この研究によりアポトーシスは胎盤の発育およびagingに重要な役割を果たす可能性および胎盤のアポトーシスの発現にcaspase-3とBcl-2が関与していることが示唆された。また胎盤のアポトーシスと過期妊娠における子宮内胎児死亡の原因との関連が示された。

以上のことから、prostagrandin Fレセプター欠損マウスを用いた本研究は、実験的過期妊娠の先駆的研究であり、博士（医学）の学位授与に値するものと考えられる。