

Title	Differential Expression and Localization of Decorin in Human Chorionic Membrane during Preterm and Term Pregnancy
Author(s)	荻田, 和秀
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45295">https://hdl.handle.net/11094/45295</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	おぎ  た  かず  ひで 萩  田  和  秀
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 18533 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Differential Expression and Localization of Decorin in Human Choriodecidual Membrane during Preterm and Term Pregnancy (ヒト正期産及び早産の絨毛脱落膜におけるデコリン発現の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二  (副査) 教授 網野 信行  教授 宮坂 昌之

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】陣痛発来や分娩に関わる物質は数多く報告されている。陣痛に関してはプロスタグランジンやオキシトシンが深く関与しているとされているが、それらを調節する因子、即ち *uterotrophin* (分娩準備物質) については不明な点が多い。そこで母子間の調節を行っていると考えられる *feto-maternal interface* である絨毛膜脱落膜に注目し、妊娠満期絨毛脱落膜で発陣痛発来前後に増減している遺伝子をスクリーニングすることで *uterotrophin* が得られると仮説を立て、実験を行った。その結果得られたデコリン遺伝子の分娩における生理的意義を更に検討した。

【方法】陣痛発来後経膈分娩 (L+) 群、陣痛未発来帝王切開 (L-) 群各 3 症例の絨毛脱落膜から mRNA を抽出し cDNA 合成を行った。両群 cDNA を suppressive subtractive hybridization (SSH) 法を用いて選択し、subtractive cDNA ライブラリーを作成した。作成した cDNA ライブラリーは、L+群、L-群それぞれの cDNA をスポットしたハウスメイドマクロアレイとハイブリダイズさせて発現差を確認し、発現差のあるものは塩基配列を検討した。

塩基配列を決定し得た遺伝子群は、Northern blotting にて組織特異性および絨毛脱落膜における妊娠経過の発現量の差を検討した。発現の局在は、DIG-labeled cRNA probe を用いた *in situ* hybridization にて検討し、さらに組換え蛋白を妊娠マウスに静注し、その分娩に対する影響を検討した。

【成績】SSH 法により、81 の発現差のある遺伝子が得られたが、重複した遺伝子や遺伝子データバンクに hit しなかったものを除外すると、L+群より 15 遺伝子、L-群より 25 遺伝子が得られた。分娩時に TGF $\beta$  が増加することや、EGF 受容体を介したプロスタグランジン産生の促進が報告されているが、L-群に多く発現する遺伝子の中で、TGF $\beta$  の inhibitor 活性を持ち、や EGF 受容体と親和性を持つデコリン遺伝子が得られたのでそれに注目し、以下の実験を行った。

卵膜を用いて *in situ* hybridization を行うと、脱落膜細胞でデコリン mRNA の最も強いシグナルを検出した。Northern blotting では、デコリンは肝臓、脾臓、胎盤に比べ、腎臓及び絨毛脱落膜に強く発現していた。また子宮筋では妊娠初期及び非妊娠時に比べ分娩時にもっとも多く発現していた。一方、絨毛脱落膜のデコリン発現量を早産症例 13 例、正期産症例 26 例 (帝王切開陣痛なし 10 例、帝王切開陣痛あり 5 例、経膈分娩 11 例) の定量的 RT-PCR 法にて検討した。早産症例では陣痛の有無に関わらず発現が正期産に比べて有意に少なく、妊娠満期では陣痛発来後

にピークとなり経膈分娩後は減少していた。予定帝切症例ではデコリン発現量は多いものと少ないものを認めた。

組換えヒトデコリン蛋白を妊娠 15 及び 16 日のマウスにそれぞれ 100  $\mu$ g/body 投与したが、陣痛発来時期及び分娩経過に対照群との差は見られなかった。

【結論】以上の検討により、デコリンが正期産陣痛と関連して大きく変化していることを示した。デコリンの発現が母体側の脱落膜で陣痛発来直前に増加することから、デコリンが正期産陣痛発来制御機構の一翼を担っていると考えられた。

また、早産と満期産の比較検討から、早産ではデコリンを介さない陣痛発来機構が存在し、それが正期産の陣痛との病態生理の差である可能性を示唆した。

### 論文審査の結果の要旨

陣痛発来や分娩に関わる物質は数多く報告されている。陣痛に関してはプロスタグランジンやオキシトシンが深く関与しているとされているが、それらを調節する因子、即ち uterotrophin (分娩準備物質) については不明な点が多い。そこで母子間の調節を行っていると考えられる feto-maternal interface である絨毛膜脱落膜に注目し、陣痛発来後経膈分娩 (L+) 群、陣痛未発来帝王切開 (L-) 群各 3 症例の絨毛脱落膜からの cDNA を suppressive subtractive hybridization (SSH) 法を用いて選択し、decoein (デコリン) の遺伝子を L-群より得られた。

デコリンは妊娠満期子宮筋及び卵膜で発現が増加しており、分娩以前に発現が増加し、uterotrophin として機能すると考えられた。また、デコリンが陣痛発来と関係が深いとされる TGF $\beta$  や EGF 受容体に作用するとの報告もある。そこでヒト組換えデコリンタンパクを妊娠マウスに静注したが、分娩事象に変化は見られなかった。

本研究は、陣痛発来のメカニズムを分子生物学的アプローチにより検討したものであり、様々な分子の中からデコリンという興味深い分子を検討したものであり、審査員の合議により、学位に値するものと認める。