

Title	Oncostatin M is produced during pregnancy by decidual cells and stimulates the release of HCG
Author(s)	緒方, 功
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46038">https://hdl.handle.net/11094/46038</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>〉</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	緒方 功
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18996 号
学位授与年月日	平成 16 年 8 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Oncostatin M is produced during pregnancy by decidual cells and stimulates the release of HCG (ヒト脱落膜からの oncostatin M (OSM) 産生とその絨毛からの HCG 産生に及ぼす影響の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二  (副査) 教授 宮坂 昌之 教授 金田 安史

### 論文内容の要旨

#### [目的]

Oncostatin M (OSM) は、IL-6 superfamily に属し、Leukaemia inhibiting factor (LIF) とレセプターを共有するサイトカインで、ヒトメラノーマ細胞株 A375 の増殖抑制活性を指標に PMA 刺激したヒト組織球 U937 の上清から精製されるもので、196 のアミノ酸からなる糖蛋白である。LIF が脱落膜より分泌され、IL-6 が絨毛より分泌され、両者が絨毛細胞に作用することで妊娠維持に必要な分子であることが報告されている。本研究ではレセプターを共有するサイトカインである OSM のヒト胎盤組織における発現を解析し、生殖医学領域特に妊娠維持における意義について検討することを目的とした。

#### [方法ならびに成績]

患者からの十分なインフォームドコンセントを得た上で妊娠初期・中期・後期及び非妊婦の末梢血を採取した。それぞれの血清中の OSM 濃度を ELISA を用いて測定したところ、非妊婦は  $4.6 \pm 1.8$  pg/ml、妊娠初期は  $20.3 \pm 3.7$  pg/ml、妊娠中期は  $25.4 \pm 4.6$  pg/ml、妊娠後期は  $11.8 \pm 2.6$  pg/ml であり、どの妊娠時期も非妊婦に比べて有意に高値を示した。さらに妊娠後期は、初期や中期に比べて有意に低値を示した。次にヒト妊娠組織における OSM の局在を特異的 OSM 抗体を用いて、免疫組織学的に解析した。その結果、OSM 蛋白の局在は妊娠各時期を通じて主に脱落膜細胞に認められた。さらに妊娠各時期における絨毛及び脱落膜における OSM 蛋白および mRNA の発現をそれぞれ Western Blotting 法および PT-PCR 法にて検討した。その結果いずれの時期においても OSM 蛋白の発現を認めしたが、妊娠後期絨毛では OSM 蛋白の発現量が減少していた。また OSM-mRNA の発現は、全ての時期の絨毛及び脱落膜に認められた。さらに絨毛及び脱落膜組織からの OSM 蛋白産生を検討するために妊娠初期・中期・後期の絨毛及び脱落膜組織を用いて器官培養を行い、培養上清中の OSM 濃度を ELISA を用いて測定した。その結果、妊娠各時期を通して脱落膜組織からの OSM が産生が絨毛組織からの産生よりも多く、妊娠中の OSM 産生の主体は脱落膜組織であると考えられた。さらに妊娠維持における OSM の意義について検討する目的で、妊娠初期絨毛の器官培養に OSM を添加し、培養上清中に産生された HCG 濃度を EIA にて測定した。その結果、OSM 添加によって時間及び濃度依存性に絨毛組織からの HCG 分泌量が上昇した。OSM 受容体系の関与について明らかにするために、各種抗体添加による HCG 分泌に与える影響について解析した。その結果、抗 OSM 抗体と抗 gp130 抗体添加によって OSM

添加による HCG 分泌量が完全に抑制され、抗 LIFR 抗体添加によって OSM 添加による HCG 分泌量が約 50%抑制された。

[総括]

妊娠に伴って母体血中の OSM は有意に上昇する。OSM 蛋白および mRNA は、妊娠初期・中期・後期の絨毛及び脱落膜に恒常的に認められ、妊娠各時期を通して主に脱落膜組織から産生されている。脱落膜から産生された OSM は絨毛組織に作用して HCG 産生に作用している。この作用は、OSM  $\beta$ -gp130 と LIFR-gp130 の二つのレセプター系を介してシグナル伝達されている。おもに絨毛組織から産生される IL-6 及び脱落膜組織から産生される LIF とともに OSM はヒト胎盤系において IL-6 superfamily を形成して HCG 産生に働くことによって妊娠維持に作用している。

#### 論文審査の結果の要旨

今回、ヒト胎盤組織において、Oncostatin M (OSM) の発現、局在、産生、HCG 産生能、受容体系を検討し、生殖医学領域、特に妊娠維持に対する意義について研究した。その結果、OSM が妊娠によって血中で増加することを始めて報告し、妊娠中の胎盤組織からの OSM 産生の主体は脱落膜であることが分かった。産生された OSM は絨毛細胞に作用して HCG 分泌に働き、OSM  $\beta$ -gp130 と LIFR-gp130 の二つのレセプター系を介してシグナル伝達され、おもに絨毛から産生される IL-6 及び脱落膜から産生される LIF と共にヒト胎盤系において IL-6 superfamily を形成して HCG 分泌に作用して妊娠維持に関与していると考えられた。

本論文は、OSM の妊娠血中増加を初めて報告し、また、ヒト胎盤組織における OSM の発現や機能において良く検討され、OSM の妊娠維持への関与を示唆した論文であり、審査員の合議により学位論文に値するものと判定する。