



Title	Transfer of maternal cholesterol to embryo and fetus in pregnant mice
Author(s)	寺田, 周美
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46289
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

氏 名 よし だ しゅう み
吉 田 周 美

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 20119 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 3 月 24 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当

医学系研究科分子病態医学専攻

学 位 論 文 名 Transfer of maternal cholesterol to embryo and fetus in pregnant mice
(妊娠マウスにおける母体由来コレステロールの胚および胎児への移行)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 和田 芳直

(副査)

教 授 村田 雄二 教 授 大藁 恵一

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

コレステロールは細胞膜の構成成分として、胆汁酸やステロイドホルモンの前駆体として重要である。また、個体発生の時期において形態形成に働くシグナル分子の中には、コレステロールによる修飾を必須とするものもある。これまで、母体由来のコレステロールは胎盤をほとんど通過しないとされてきたが、ヒトの妊娠初期には母体と胎児の血中コレステロール濃度に正の相関があるので、妊娠の時期によっては母体由来のコレステロールが胎児へ移行している可能性がある。そこで、妊娠の時期別に母体由来のコレステロールが胎児側へ移行するのかを検証するため、胎盤形成前と形成後の妊娠マウスに安定同位体標識コレステロールを投与し、解析を行った。

【方法ならびに成績】

6 週齢雌 ICR マウスを 0.05%コレステロール食で一週間予備飼育した後、エタノール：イントラリピッド (1:1) 80 μ L に溶解した $^{13}\text{C}_2$ -コレステロール 1 mg を以下の条件で投与した。

- ③ 胎盤形成後の妊娠 10 日目から 17 日目までの期間中、毎日一回尾静脈より注射。
- ④ 妊娠 1 日目から胎盤形成前の 8 日目までの期間中、毎日一回尾静脈より注射。

いずれの場合においても、最終の投与を行った 24 時間後に胎児あるいは胚を摘出した。胎児からは血液、肝臓、肺、心臓、小腸、腎臓および脳を採取した。血液はヘパリン管に採取し遠心分離後、血漿を得た。胚および各臓器はホモジナイズし、遠心分離後、上清を回収した。血漿および組織のホモジェネートから Folch 法により脂質抽出を行い濃縮乾固した後、TMS 化し、GC-MS により測定した。TMS 化コレステロールのフラグメントイオンである m/z 368 のピーク面積に対する $^{13}\text{C}_2$ -コレステロールの m/z 370 のピーク面積の比率 (安定同位体比率; IR) を算出し、天然比 0.046 からの増加を見た。

①胎盤形成後のコレステロール移行

胎盤形成後の妊娠 10 日目から妊娠末期の 17 日目までの期間の投与により、母体の血漿コレステロールの IR は 0.100 ± 0.003 に増加した。これに対し、胎児の血漿コレステロールの IR は 0.075 ± 0.007 、胎児の脳以外の組織中では 0.061 ± 0.001 と、有意な増加がみられた。この結果から、胎盤形成後には、母体由来のコレステロールが胎児側

へ移行していることが証明された。また、胎子の脳組織には移行がみられなかったことから、胎子の脳内においては成獣と同様にコレステロールを自家合成していることが示唆された。

②胎盤形成前のコレステロール移行

胎盤形成前の期間のみの投与では、母体の血漿コレステロールの IR は 0.184 ± 0.003 まで増加し、胚の IR は 0.133 ± 0.017 と有意に増加した。この結果から、胎盤形成前にも母体由来のコレステロールが胚へ移行していることが証明された。胎盤形成前には、母体からの栄養物は卵黄嚢を介して胚へ輸送されるが、卵黄嚢の IR は 0.176 ± 0.012 と有意に増加していた。このことから、胎盤形成前のコレステロール移行には卵黄嚢が関与していることが示唆された。

【総括】

これまでのコレステロール移行に関する研究のほとんどは、放射性同位体標識コレステロールを投与したのちの胎子における放射性能を測定しており、コレステロールではなくその代謝物の移行をみている可能性を否定できなかった。本研究では安定同位体標識したコレステロールを質量分析により、直接分析した。従来研究の結果から、母体由来のコレステロールは胎子へほとんど移行しないとされてきたが、本研究で、母体由来のコレステロールが胚および胎子へ移行していることが証明された。

以上の結果より、妊娠マウスにおいて、母体由来のコレステロールは胎盤形成後には胎盤を介して移行することが明らかとなり、胎盤形成前には卵黄嚢を介して移行することが示唆された。妊娠中に母体が高コレステロール血症になると、その児は動脈硬化を発症しやすくなるというプログラミング仮説があるが、本研究の結果より、母体からのコレステロール移行がその一因となることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

コレステロールは個体発生に必須の分子であるが、妊娠中に母体由来のコレステロールが胚あるいは胎児へ移行するのかについては不明確である。これを解決するため、妊娠マウスに ^{13}C -コレステロールを一定期間毎日投与し、胚、胎子組織および血漿中の ^{13}C コレステロールを GC-MS で測定することによって移行を解析した。その結果、妊娠マウスにおいて、母体由来のコレステロールは、胎盤形成後には胎盤を介して移行することが明らかとなり、胎盤形成前には卵黄嚢を経由して移行することが示唆された。放射性同位体標識コレステロールを用いた従来研究とは異なり、本研究では質量分析法によりコレステロールの移行を直接に証明した。妊娠中に母体が高コレステロール血症であると、その児は出生後に動脈硬化を発症しやすくなるというプログラミング仮説が提唱されているが、今回の母体血中コレステロールの胚および胎子への移行はその要因となり得ることを示唆している。このことは、妊娠母体の栄養管理に新たな指標となる可能性がある。よって、本論文は学位授与に値する。