The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Reduction of aquaporin-8 on fetal membranes under oligohydramnios in mice lacking prostaglandin F2α receptor
Author(s)	塩路, 光徳
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49884
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

【62】

氏　　名	塩　路　光　徳（しお　じ　みつ　のり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２２５７９　号
学位授与年月日	平成21年１月19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	Reduction of aquaporin-8 on fetal membranes under oligohydramnios in mice lacking prostaglandin F2α receptor （プロスタグランディンF2α受容体欠損マウスは羊水過少時に胎児膜におけるアクアポリン８の発現が減少している）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　木村　　正 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　奥山　明彦

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

羊水量は分娩予定日近くや過期妊娠になると減少する。羊水量の減少により臍帯圧迫、胎児仮死、胎便吸引症候群が生じるため、それらにより周産期罹病率、死亡率が増加する。しかし、分娩予定日近くや過期妊娠での羊水量の減少に関する詳細なメカニズムは解明されていない。

妊娠後期における羊水量は羊水の産生と吸収のバランスにより保たれている。主な羊水産生経路は胎児の尿産生経路と肺胞液分泌経路である。一方、羊水吸収経路は胎児の嚥下経路と胎盤胎児面の膜を介した羊水吸収経路がある。そして、胎盤胎児面の膜を介した羊水吸収経路は羊水のホメオスタシスに重要な役割を果たしていることがわかっている。

アクアポリンは水を通す膜蛋白で、現在までに13のサブタイプが知られており、これらは様々な組織に広く分布している。そのうちアクアポリン８はヒトの絨毛膜羊膜に発現していることが報告され、アクアポリン８は胎盤胎児面の膜を介した羊水吸収経路で羊水の吸収に関与している水チャンネルである可能性が示唆されている。

そこで我々は分娩予定日になっても陣痛発来せず、妊娠を継続し、羊水過少にいたるプロスタグランディン F2α受容体欠損マウスを羊水過少モデルとして用いて、羊水過少と胎児膜におけるアクアポリン８の関係を調べた。

〔　方　　法　〕

Wild-typeマウスは妊娠18日から妊娠19日に分娩するが、プロスタグランディン F2α受容体欠損マウス（以下：FP欠損マウス）は陣痛発来しないため分娩できない。妊娠14、18、20、21日のFP欠損マウスの羊水量を測定し、胎児生存率を調べ、また妊娠組織を収集した。妊娠組織の半分はホルマリン固定しパラフィン切片を作成した。残りの半分の妊娠組織は胎盤から丁寧に羊膜と脱落膜を剥がして個別化し、羊膜はウエスタンブロッティング法に用いるため-80℃で凍結保存した。そして、ウエスタンブロッティング法と免疫組織染色法を行い、アクアポリン８蛋白の発現量と局在を検討した。

〔　成　　績　〕

FP欠損マウスの胎児生存率は妊娠18、20、21日で、それぞれ98.3%、81.3%、2.2%であった。羊水量は妊娠14日に比べて、妊娠18、20、21日で65%、28%、0%と減少した。Wild-typeマウスでも妊娠14、18日で同様に検討を行ったが、胎児生存率、羊水量共にFP欠損マウスと有意差は認めなかった。

羊膜中のアクアポリン８蛋白のウエスタンブロティング法での発現量の検討では妊娠14日と18日とでは発現量に有意差は認めず、それはwild-typeマウスとFP欠損マウスとの間でも有意差は認めなかった。しかし、羊水量が妊娠14日から72%減少した妊娠20

日ではアクアポリン８蛋白の発現量は妊娠 14 日に比べ 60%に減少が認められ、過期妊娠における羊水過少と胎児膜におけるアクアポリン８蛋白の発現に何らかの関連があることが示唆された。

免疫組織染色によるアクアポリン 8 蛋白の発現は胎児膜の基底部分に認められた。妊娠 20 日における発現は、妊娠 14、18 日に比べ明らかに少なかった。また、wild-type マウスと FP 欠損マウスとの間では妊娠 14 日と 18 日の発現は共にほとんど変化は認めなかった。

〔　総　　括　〕

我々は FP 欠損マウスを用いて羊水過少モデルを確立した。このモデルにおいて、ウエスタンブロッティング法と免疫組織染色法を用いて胎児膜におけるアクアポリン 8 蛋白は羊水過少をきたす過期妊娠において減少していることを示した。これらのことより胎児膜におけるアクアポリン８は羊水量のコントロールに、特に羊水過少をきたす時期において関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

分娩予定日近くや過期妊娠の羊水量の減少は周産期死亡率の増加につながるが、その詳細なメカニズムは解明されていない。妊娠後期における羊水量は羊水の産生と吸収のバランスにより保たれており、羊水吸収経路の一つの胎盤胎児面の膜を介した羊水吸収経路が羊水のホメオスタシスに重要な役割を果たしていることがわかっている。そして、水を通す膜蛋白であるアクアポリン8は胎盤胎児面の膜を介した羊水吸収経路で羊水の吸収に関与している可能性が示唆されている。本研究では陣痛がおこらず、過期妊娠にいたるプロスタグランディンF2α受容体欠損マウスを用いて羊水過少モデルを確立した。そして、このモデルにおいて、ウエスタンブロッティング法と免疫組織染色法を用いて胎児膜におけるアクアポリン8蛋白は羊水過少をきたす過期妊娠において減少していることを示した。これらのことより胎児膜におけるアクアポリン8は羊水量のコントロールに、特に羊水過少をきたす時期において関与していることが示唆された。本論文は学位の授与に値すると考えられる。