



Title	Calcineurin/NFAT Pathway : A Novel Regulator of Parturition
Author(s)	田畑, 知沙
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54240
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

【8】				
氏 名	た	ば	ち	さ
	田	畑	知	沙
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	第	2	3	3 1 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 21 年 8 月 24 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻			
学 位 論 文 名	Calcineurin/NFAT Pathway : A Novel Regulator of Parturition (Calcineurin/NFAT経路が分娩を制御する可能性)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 大蘭 恵一 教 授 宮坂 昌之			

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

産科臨床において、早産は周産期死亡を引き起こす重要な問題である。しかし、分娩を引き起こすメカニズムはいまだ解明されていない。オキシトシン-オキシトシン受容体システムは哺乳類の分娩において重要な役割を果たしていることが知られている。しかしながら、我々のこれまでの研究によってオキシトシン受容体ノックアウトマウス(OTRK0)は、妊娠においても、また分娩においても周産期合併症を起こすことなく正常産で分娩が起こることがわかった。そこで、プロスタグランジンやオキシトシン以外の未知の分娩調節機構の存在について検索することとした。

〔 方法ならびに成績 〕

交配後18.5日目のOTRK0マウスおよび野生型マウスの遺伝子プロファイルを作成し、Suppressive subtractive hybridization(SSH)法により分娩開始機構の存在となる因子を検索した。得られた176遺伝子の中で、JunD、FKbp、Tpt-1、Dscr、IGFbp7などのカルシウム依存性シグナル伝達系と関連のある遺伝子に着目し、これらの遺伝子に関連するcalcineurin/NFAT pathwayがマウスの分娩においてどのような発現を示すのか調べることにした。

まず、マウス妊娠子宮におけるcalcineurin A1の発現についてRT-PCR法および定量的real-time RT-PCR法、および免疫組織学的染色にて実験を行った。calcineurin A1は野生型およびOTRK0マウスいずれの妊娠子宮でも、RNAレベルでその発現を認めたが、その発現に有意差を認めなかった。またマウス妊娠子宮のカルシニューリン発現部位は基底脱落膜の細胞質であった。NFATc1についても、野生型およびOTRK0マウスともにRNAレベルでの発現が認められ、その発現部位に関してもcalcineurin A1と同じ基底脱落膜であった。さらに、NFATc1は基底脱落膜細胞の細胞質だけでなく、核内での存在も認められ、NFATの局所での活性を確認した。この活性化したNFATc1は妊娠子宮から抽出した核蛋白にて、ELISA法にて確認され、これらの結果から、オキシトシン-オキシトシンレセプターの有無に関わらず、分娩直前の妊娠子宮の、筋層ではなく脱落膜においてcalcineurin/NFAT pathwayが存在していることが示唆された。

次に、calcineurin/NFAT pathway関連遺伝子が妊娠経過においてどのように働くのかを明

らかにするため、非妊時・妊娠初期・中期・後期・分娩中・分娩後の野生型マウス子宮サンプルでのgene expression patternを評価したところ、妊娠経過に伴ってNFAT familyおよびcalcineurin A1の発現が増加していた。

さらに、calcineurin/NFAT pathwayの阻害剤を用いて、calcineurin/NFAT pathwayの抑制が分娩開始に及ぼす影響を調べた。阻害剤FK506はカルシニューリンの機能を阻害することにより、NFATの核移行を阻害し、calcineurin/NFAT pathwayの活性化を抑制する。交配後18.5日目の朝から第一仔分娩まで、8時間ごとに腹腔内投与を行い、第一仔の分娩時刻をモニターした。プラセボ群では第一子の分娩は4:00 から6:00の間に起こり、一方FK506投与群では第一子の分娩は5:00 から17:00までであった。よって、FK506投与群で有意に分娩開始の遅延が認められた。他の周産期事象としては、生産仔には変化を認めなかったが、死産仔数はプラセボ群と比較してFK506投与群で有意に増加した。

〔 総 括 〕

calcineurin A1およびNFATc1は分娩直前の脱落膜でその発現を認めた。さらにNFAT およびcalcineurin A1は、妊娠経過に伴って、増加することが示された。calcineurin/NFAT pathway阻害剤FK506投与により、第一仔分娩の遅延が認められた。

以上よりcalcineurin/NFAT pathwayは、OT-OTR systemとは独立して、feto-maternal interfaceである脱落膜における分娩制御と関わっている可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、従来報告のあるオキシトシン(OT)以外の未知の分娩制御因子について検討するため、オキシトシン受容体(OTR)欠損マウスと野生型マウスの妊娠子宮を用いて発現差のある遺伝子を検索し、calcineurin(CN)/NFAT pathwayに着目した。これまでOT-OTR経路が必要不可欠と考えられてきたが、そのノックアウトマウスの分娩は正常に進行し、哺乳類の分娩制御機構は未だ解明されていない。今回の報告では、CN A1及びNFATc1の発現をマウス妊娠子宮で認め、またその発現はfeto-maternal interfaceである基底脱落膜で認められた。さらに分娩直前のマウスに対するこの経路の阻害剤投与により、第一仔の分娩時間が遅延した。よってこの経路が分娩開始に対して重要な役割を持つ可能性が本論文により初めて報告された。本研究は、さらなる検討を通じて早産の予防・予測と治療法に寄与する可能性を含み、審査員の合議により博士（医学）の学位授与に値するものと判定した。