The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hydroxylated fullerene : a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth
Author(s)	脇本, 哲
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59572
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	脇本　哲
論文題名 Title	**Hydroxylated fullerene: a potential antiinflammatory and antioxidant agent for preventing mouse preterm birth** （水酸化フラーレン：抗炎症作用および抗酸化作用によりマウスモデルの早産を抑制する）

論文内容の要旨

【Purpose】

Intrauterine infection such as by Escherichia coli and Ureaplasma spp induce placental inflammation and are one of the leading causes of preterm birth. Here we evaluated hydroxylated fullerene ($C_{60}[OH]_{44}$) for its in vitro antiinflammatory and antioxidant effects against host cellular responses to the ureaplasma toll-like receptor 2 (TLR2) ligand, UPM-1. In addition, we investigated the preventative effects of $C_{60}(OH)_{44}$ in vivo in a mouse preterm birth model that used UPM-1.

【Methods/Results】

TLR2-overexpressing cell lines and the primary cultures of mouse peritoneal macrophages were pretreated with $C_{60}(OH)_{44}$. After UPM-1 addition to the cell lines, the activation of the nuclear factor kappa-light chain-enhancer of activated B cells (NF-kappaB) signaling cascade and the production of reactive oxygen species were monitored. The levels of expression of inflammatory cytokines of interleukin (IL)-6, IL-1β, tumor necrosis factor (TNF)-α, and the production of reactive oxygen species were quantified after stimulation with UPM-1. The in vivo preventative effects of $C_{60}(OH)_{44}$ on mice preterm birth were evaluated by analyzing the preterm birth rates and fetal survival rates in the preterm birth mouse model with placental histological analyses.

Pretreatment with $C_{60}(OH)_{44}$ significantly suppressed UPM-1-induced NF-kappaB activation and reactive oxygen species production in TLR2-overexpressing cell lines. In the primary culture of mouse peritoneal macrophages, UPM-1-induced production of reactive oxygen species and the expression of inflammatory cytokines such as IL-6, IL-1β, and TNF-α were significantly reduced by pretreatment with $C_{60}(OH)_{44}$. In the UPM-1-induced preterm birth mouse model, the preterm birth rate decreased from 72.7% to 18.2% after an injection of $C_{60}(OH)_{44}$. Placental examinations of the group injected with $C_{60}(OH)_{44}$ reduced the damage of the spongiotrophoblast layer and reduced infiltration of neutrophils.

【Conclusion】

$C_{60}(OH)_{44}$ was effective as a preventative agent of preterm birth in mice.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　脇本　哲

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	木村　正
	副　査	大阪大学教授	大薗恵一
	副　査	大阪大学教授	奥山虎臣

論文審査の結果の要旨

近年我が国の早産率は上昇傾向にある。早産の主な原因の一つは子宮内感染である。子宮内感染は一般には膣からの上行感染とされており、主要な起因菌として大腸菌、B 群連鎖球菌などが挙げられてきた。我々のグループによる先行研究の解析では、妊娠 31 週未満のヒト流早産胎盤の 42%に通常の培養法では検出されない *Ureaplasma* spp. の存在を認め、*Urepalasma* spp. の外膜リポタンパク MBA (multiple banded antigen)由来のリポペプチドが Toll like receptor2 (TLR2) 依存的に炎症反応を惹起し、妊娠マウスにおいて流早産を引き起こすことを示した。早産治療のために抗生剤を投与しても早産を制御することは困難であることが報告されており、抗菌薬のみに頼らない胎内炎症制御法の開発が望まれた。私は抗炎症作用、抗酸化作用を有する水酸化フラーレンに着目し、同物質が *in vitro* において TLR2 依存的炎症反応によるヒト細胞内およびマウスマクロファージでの活性酸素種の産生を抑制し、炎症性サイトカイン遺伝子の発現も抑制することを示した。さらに同物質を MBA 惹起早産モデルマウスへ投与すると、マウスの流早産率を抑制し、子宮内胎児死亡率も減少することを示した。水酸化フラーレンの早産への応用の可能性をはじめて示しており、本研究は学位に値すると考える。