



Title	Local vaginal bioelectrical impedance can predict preterm delivery in mice
Author(s)	小松, 伶奈
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/98745
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	小松 伶奈
論文題名 Title	Local vaginal bioelectrical impedance can predict preterm delivery in mice (マウスにおいて、膣局所生体電気インピーダンスにより早産を予測することができる)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 早産は児の予後を左右する妊娠合併症である。現在日常診療で用いられている早産予測パラメータは、陰性的中率 (NPV)は高いため早産のリスクが低い患者の除外には適しているが、陽性的中率 (PPV)はそれほど高くないため、真にリスクが高い患者を抽出することは困難である。本研究は、早産のリスクが高い患者に対する医療介入の decision markerとなるような、PPVの高いパラメータを創出することを目的とした。 分娩発来前に子宮や膣の組織全体において、グリコカリックスの硫酸基およびシアル酸基修飾の変化が生じることに着目し、これら変化を電気生理学的に評価する事を考えた。一般的に硫酸基およびシアル酸基修飾の変化が生じると、電解質の増加により、組織中を電流が流れやすくなる。電流の流れやすさは、生体電気インピーダンス法という、体に微弱な電流を流した時の電気抵抗値から体組成を推定する手法によって評価できる。この手法を応用し、分娩発来前に子宮や膣組織全体で生じるグリコカリックスの硫酸基およびシアル酸基修飾の変化を、膣局所における生体電気インピーダンス (VZ) という電気生理学的なパラメータによって検知する事により陽性的中率の高い早産を予測できるパラメータとなり得るかマウスモデルを用いて検討した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 早産モデルマウスとして、mifepristoneを皮下投与、もしくはlipopolysaccharide (LPS)を子宮腔内に直接投与する二つのモデルを作成した。4電極を配置した経膣プローベを作成し、体成分分析装置を用いて33点の他周波数においてマウスのVZを計測した。 mifepristoneモデルでは、mifepristone投与16-20時間後にすべてのマウスが早産に至った。早産に至る前の mifepristone投与15時間後のVZ値を測定したところ、測定周波数とは関係なく、早産群は非早産群と比較して有意なVZ値の低下を示した。Receiver operator characteristic (ROC)解析を行ったところ、周波数125 kHzにおける area under the ROC curve (AUC)は1.00で、Cut off値56.0 k Ω におけるPPVは1.00であり、VZ値により早産を予測できることが示唆された。 20 μ gもしくは2 μ g LPS投与群では、投与後24時間後までにそれぞれ100%もしくは27.3%のマウスが早産を呈した。一方で、溶媒のみを投与したコントロール群ではすべてのマウスが早産を呈しなかった。投与後24時間後に早産を呈した群と早産を呈しなかった群の2群にわけて、LPS投与10時間後のVZ値を比較検討したところ、低周波数による測定では有意差は認められなかったものの、高周波数での測定において早産群は非早産群と比較して有意なVZ値の低下が認められた。ROC解析を行ったところ、周波数125 kHzにおけるAUCは0.77で、Cut off値60.2 k Ω におけるPPVは0.86であり、VZ測定値により早産を予測できることが示唆された。LPS投与モデルの投与6時間後の組織学的検討では、子宮頸部上皮、子宮頸部間質、膣間質細胞において、硫酸化ムチン and/or 硫酸化プロテオグリカンおよびシアロムチンの増加が認められた。これは、早産群において分娩発来前に認めたVZ値の低下と矛盾しない結果であった。	
〔総 括(Conclusion)〕 VZの測定により、分娩発来前に子宮や膣全体で生じるグリコカリックスの硫酸基およびシアル酸基修飾の変化を検知する事ができ、VZ測定値が早産を予測することができる陽性的中率の高いパラメータとして有用である事が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小松 伶奈				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	北 畠 康 司	〒565-0871 大阪府吹田市
	副 査	大阪大学教授	土 岐 祐 一 郎	〒565-0871 大阪府吹田市
	副 査	大阪大学教授	奥 山 宏 臣	〒565-0871 大阪府吹田市

論文審査の結果の要旨

本研究は、陽性的中率の高い新しい早産予測パラメータを創出することを目的として行った。分娩発来前に子宮や膣の組織全体において、糖鎖の硫酸基およびシアル酸基修飾の変化が生じることに着目し、この変化を膣局所生体電気インピーダンス(VZ)という電気生理学的パラメータにより検知し、早産を予測できるか、マウスモデルを用いて検討した。

早産モデルマウスを作成し、早産が生じる直前のVZ値を測定して早産予測の可否を検討したところ、VZ値により早産を予測できることが示唆された。さらに、物質的基盤を検討するために、子宮及び膣の組織標本を作成して組織学的検討を行い、早産が生じる直前に、子宮や膣の組織中で硫酸化およびシアル酸化の変化が生じることを確認した。

本研究により、マウスモデルにおいて、VZ値は新しい早産予測パラメータとなり得ることが示された。本研究は、学位に値するものと認める。