

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | てら かわ こう いち<br>寺 川 耕 市                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 学 位 記 番 号   | 論 医 博 第 1891 号                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 学位授与の日付     | 平 成 17 年 11 月 24 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 学 位 論 文 題 目 | Site- Specific Augmentation of Amnion Cyclooxygenase- 2 and Decidua Vera Phospholipase- $A_2$ Expression in Labor: Possible Contribution of Mechanical Stretch and Interleukin-1 to Amnion Prostaglandin Synthesis<br>(陣痛発来後の羊膜におけるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) および脱落膜におけるホスホリパーゼ $A_2$ (cPLA $_2$ ) 発現の部位特異的な亢進—羊膜でのプロスタグランディン産生に対する機械的伸展刺激とインターロイキン-1 (IL-1) の寄与の可能性—) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 福 島 雅 典      教 授 武 藤    誠      教 授 杉 田 昌 彦                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### 論 文 内 容 の 要 旨

分娩時には、卵膜からの prostaglandin  $E_2$  (PGE $_2$ ) や PGF $_{2\alpha}$  の産生が亢進し、子宮筋の強力な収縮を促して、児を短時間で娩出すると考えられている。一方、分娩時の子宮頸管粘液中において interleukin-1 (IL-1) などの炎症性サイトカインが増加することが報告されている。子宮口近傍の卵膜は分娩時にこのような炎症性サイトカインに曝露されるとともに、陣痛に伴う児頭下降による周期的な進展刺激など、体部側の卵膜に比べて種々の刺激が加わる可能性が想定される。本研究は陣痛発来時における卵膜、とりわけ子宮口近傍の卵膜における prostaglandin 産生系酵素の発現を検討し、その調節機序の一端を明らかにすることを目的とした。

患者の同意の下に、正常経膈分娩24症例と陣痛発来前の予定帝王切開8症例から、卵膜開口部より5 cm 以内の部分（子宮口側）とその反対側（体部側）より卵膜を羊膜、絨毛膜、脱落膜組織に分離、採取して prostaglandin 合成系の酵素である cytosolic phospholipase  $A_2$  (cPLA $_2$ )、cyclooxygenase-1 (COX-1) および COX-2 の発現を RT-PCR 法、Western blot 法、および免疫染色法を用いて検討した。RT-PCR 法では羊膜、絨毛膜、脱落膜組織に cPLA $_2$ 、COX-1、COX-2 の遺伝子発現が検出されたが、Western blot 法および免疫染色法では cPLA $_2$ 、COX-2 蛋白が検出され、COX-1 蛋白発現は検出感度以下であった。COX-2 蛋白発現は、羊膜、絨毛膜、脱落膜で子宮口側、体部側のいずれも経膈分娩例の方が帝王切開例よりも有意に高かった。cPLA $_2$  蛋白発現は羊膜、絨毛膜で子宮口側、体部側のいずれも経膈分娩例の方が帝王切開例よりも有意に高かった。以上より、経膈分娩例の卵膜は、陣痛発来前の予定帝王切開例に比べて prostaglandin 合成系酵素の発現が有意に亢進していた。さらに、経膈分娩例について子宮口側と体部側卵膜を比較すると、羊膜における COX-2 蛋白発現は子宮口側で体部側の1.9倍、脱落膜における cPLA $_2$  蛋白発現は子宮口側で体部側の2.6倍であり、ともに有意に亢進を認めた。以上の検討により、分娩時には、子宮口近傍の羊膜の COX-2 蛋白発現および脱落膜の cPLA $_2$  蛋白発現が局所的に亢進していることが明らかとなり、子宮口近傍の卵膜において PGE $_2$  や PGF $_{2\alpha}$  の局所産生が亢進している可能性が示された。

さらに、子宮口近傍の羊膜には、炎症性サイトカインへの曝露とともに陣痛にともなう周期的な伸展刺激が加わることに着目して、培養ヒト羊膜細胞である WISH 細胞に対して、IL-1 添加ならびに陣痛を模した周期的伸展刺激を加え、PGE $_2$  分泌を検討した。IL-1 添加により WISH 細胞からの PGE $_2$  分泌は有意に増加した。さらに IL-1 存在下において周期的伸展刺激を加えてたところ、PGE $_2$  分泌は有意に亢進した。したがって、分娩時の子宮口近傍の羊膜において IL-1 と児頭下降による周期的伸展刺激が相乗効果として局所的な PGE $_2$  分泌の亢進に寄与している可能性が明らかとなった。

以上より、分娩時には子宮口近傍の卵膜において PGE $_2$  や PGF $_{2\alpha}$  産生が局所的に亢進する可能性が明らかとなった。また、子宮口近傍の羊膜細胞において PGE $_2$  産生が亢進する機序には、IL-1 への曝露と陣痛による伸展刺激の両者が寄与している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は陣痛発来時における卵膜、とりわけ子宮口近傍の卵膜における prostaglandin 産生系酵素の発現を検討し、その調節機序の一端を明らかにすることを目的とした。

正常経膣分娩例と陣痛発来前の予定帝王切開例から、卵膜を子宮口側と子宮体部側より羊膜、絨毛膜、脱落膜組織に分離、採取して prostaglandin 合成系酵素について検討した。子宮体部側では cyclooxygenase-2 (COX-2) 蛋白発現は、羊膜、絨毛膜、脱落膜で、cytosolic phospholipase A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>) 蛋白発現は羊膜、絨毛膜で経膣分娩例の方が帝王切開例よりも有意に高かった。経膣分娩例の卵膜について子宮口側と体部側を比較検討すると、子宮口近傍の羊膜の COX-2 蛋白発現および脱落膜の cPLA<sub>2</sub> 蛋白発現が局所的に亢進していた。

さらに、陣痛発来時の炎症性サイトカインに暴露された子宮口近傍の羊膜を模して、培養ヒト羊膜細胞 (WISH 細胞) に IL-1 添加ならびに周期的伸展刺激を加え、PGE<sub>2</sub> 分泌を検討したところ、PGE<sub>2</sub> 分泌は有意に亢進した。

以上より、分娩時には子宮口近傍の卵膜において PGE<sub>2</sub> や PGF<sub>2α</sub> 産生が局所的に亢進する可能性が明らかとなった。また、子宮口近傍の羊膜細胞において PGE<sub>2</sub> 産生が亢進する機序には、炎症性サイトカインへの曝露と陣痛による伸展刺激の両者が寄与している可能性が示唆された。

以上の研究は、陣痛発来の調節機序の一端を明らかにし、周産期医学の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年9月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。