

論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 955 号	氏 名	小 原 久 典
論 文 審 査 担 当 者	主 査 本 田 孝 行 副 査 菅 野 祐 幸 ・ 谷 口 俊 一 郎		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>絨毛外トロフォブラスト（以下 EVT）は、妊娠初期胎盤形成過程において脱落膜や子宮筋層に浸潤し、正常な妊娠維持に重要な役割を果たすと考えられる。一方、EVT の浸潤調節機序は十分には解明されていない。Lipocalin2 (LCN2) は、MMP-9 の安定化など種々の作用が報告され、妊娠中の血中濃度増加や妊娠後期のトロフォブラストで発現も報告されているが、妊娠初期絨毛での発現や機能は不明である。そこで小原久典は、妊娠初期絨毛での LCN2 の発現や機能、特に EVT の浸潤調節への関与の検討を行った。まず、妊娠 7～10 週の妊娠初期絨毛組織における LCN2 発現を免疫組織染色にて検討し、妊娠初期絨毛組織から分離培養した EVT 細胞と、EVT 様の性質を示す絨毛癌細胞株 JAR での LCN2 発現を RT-PCR、western blot 法で確認した。これらの細胞で組み換え LCN2（rLCN2）添加や shRNA 法による LCN2 発現抑制を行い、LCN2 の浸潤能、増殖能、MMP-9 活性への影響を matrigel invasion assay、WST-1 assay と Gelatin gel zymography にて検討した。同様の方法を用いて、21%、5%、2%の酸素環境下における LCN2 発現変化と浸潤能、MMP-9 活性への影響を解析した。</p> <p>その結果、以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. LCN2 は、妊娠初期の EVT、サイトトロフォブラストと脱落膜細胞に強い発現を認めた。2. LCN2 は EVT 細胞、JAR 細胞で発現を認めた。3. これらの細胞の増殖能に LCN2 は影響しなかった。4. 浸潤能、MMP-9 活性は rLCN2 添加により亢進し、LCN2 発現抑制により低下した。5. 酸素濃度低下は EVT 細胞、JAR 細胞での LCN2 発現、MMP-9 活性、浸潤能を亢進させた。6. 酸素濃度低下による JAR 細胞の浸潤能亢進は LCN2 発現抑制により著明に抑制され、rLCN2 添加により回復した。 <p>本研究は妊娠初期絨毛、特に EVT での LCN2 発現を示し、LCN2 が MMP-9 の活性調節等を介して EVT 浸潤調節に関与することを初めて示した。さらに、妊娠初期胎盤形成過程における子宮内腔の低酸素環境・酸素濃度勾配が、LCN2 発現調節を介して EVT の浸潤調節を行っている可能性を初めて示した論文である。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			