

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	乙 第 1237 号	氏 名	樋口 正太郎
論文審査担当者	主 査 菅野祐幸教授 副 査 中山 淳教授・樋口京一教授・平田修司教授		

### (論文審査の結果の要旨)

胎盤の絨毛は内側の cytotrophoblast (CT) と外側の syncytiotrophoblast (ST) から構成されている。本研究では妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期のヒト胎盤における細胞老化マーカーの発現をこの2つのタイプの絨毛細胞ごとに比較検討した。また、CTのモデルとしてヒト絨毛癌細胞である BeWo 細胞を用いて細胞融合過程における細胞老化の変化についても検討した。

その結果、以下の成績を得た。

- 1) 妊娠初期・中期・後期の胎盤を用いた SA- $\beta$ -gal 染色では CT では妊娠全期間において SA- $\beta$ -gal 陽性細胞が高発現であり、ST では妊娠初期では低発現であるが妊娠が進むにつれて増強し、妊娠後期では有意に発現が増強していた。
- 2) 細胞老化関連蛋白 p16、p21、PML の発現レベルを免疫組織化学的に染色し、染色率を評価した。CT に関して妊娠初期、中期、後期の p16 の染色率は 71、78、73%、p21 の染色率は 93、93、90%、PML の染色率は 67、73、67% であり、全妊娠期間において高発現していた。ST に関しては p16 では 14、14、32%、p21 では 24、24、74% であり、妊娠後期で有意に高発現し、PML においては 6、7、10% と全妊娠期間で低発現であったが後期に発現が強まる傾向があった。
- 3) 細胞増殖マーカー MCM7 の発現レベルは CT では妊娠初期および中期で高発現であり、妊娠後期に有意に低下していた。ST では週数に関わらず、ごくわずかな発現のみであった。
- 4) 絨毛癌細胞 BeWo 細胞を用いて細胞融合過程の細胞老化マーカーについて、SA- $\beta$ -gal 染色、western blotting において検討した。細胞融合後では SA- $\beta$ -gal は増加しており、p21 の発現は増強していた。p16 は BeWo 細胞では欠損していた。

以上より今回の検討から CT と ST では SA- $\beta$ -gal および細胞老化関連マーカーの発現様式は異なることが判明した。まず CT は増殖能を呈するものの、同時に妊娠初期から老化を呈して ST に融合され、ついで妊娠後期になって ST に老化が起きるといふ二峰性のパターンを示した。妊娠中の CT と ST に特異的な細胞老化マーカーの推移に関する報告は過去に無く、CT と ST の協調した細胞老化が胎盤機能維持に重要である可能性が示された。したがって、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。