

氏名	小 西 秀 樹
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Advanced glycation end products induce secretion of chemokines and apoptosis in human first trimester trophoblasts (Advanced glycation end products(AGEs)はヒト妊娠初期絨毛細胞におけるケモカイン産生・アポトーシスを促進す)
論文審査委員	教授 槇野博史 教授 公文裕巳 助教授 益岡典芳

学位論文内容の要旨

(目的) Advanced glycation end products(AGEs)は糖尿病・自己免疫疾患・喫煙などで産生・蓄積され、臓器障害の原因となることが知られている。AGEs は Receptor of AGE(RAGE)に結合することで種々の酸化ストレスを発生し、細胞障害を起こす。しかし、その妊娠への影響は知られていない。そこで AGEs による胎盤への影響を明らかにするため、妊娠初期絨毛細胞に対する AGEs の影響を検討した。

(方法) 妊娠 6-10 週に母体保護法のもと除去されたヒト絨毛を同意の上使用した。RAGE の発現・局在は Western blotting・Immunohistochemistry にて検討した。培養液中の Macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted(RANTES), human chorionic gonadotropin(hCG) の分泌は ELISA にて検討した。絨毛細胞のアポトーシスは Hoechst33258 による蛍光染色、さらに TUNEL 法で確認した。

(結果) RAGE は絨毛細胞に局在がみられた。ヒト妊娠初期絨毛から分離、培養した絨毛細胞に AGEs を添加すると、時間・用量依存性に MIP-1 α ・MIP-1 β の分泌が有意に増加し、アポトーシスが有意に誘発された。また、絨毛細胞からの hCG の分泌は有意に抑制された。AGEs による MIP-1 α ・MIP-1 β の分泌亢進は NO 産生酵素阻害剤や serine protease 阻害剤である Nafamostat mesilate により有意に抑制された。また、これらの薬剤は AGEs によるアポトーシスの誘発・hCG 分泌低下も抑制した。

(結語) AGEs は絨毛細胞に対して、着床や、妊娠維持の破綻に関与すると考えられ、NO 産生酵素阻害剤や Nafamostat mesilate はこれらの影響を改善する可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、advanced glycation end products(AGEs)による胎盤への影響を検討したものであるが、AGE 受容体は絨毛細胞に局在がみられ、ヒト妊娠初期絨毛から分離、培養した絨毛細胞に AGEs を添加するとケモカインの分泌が有意に増加し、アポトーシスが有意に誘発され、絨毛細胞からのヒト絨毛性ゴナドトロピンの分泌は有意に抑制された。これらの反応は AGE 阻害薬、NO 産生酵素阻害剤や serine protease 阻害剤で有意に抑制された。本研究は AGEs が絨毛細胞に対して着床や妊娠維持の破綻に関与するという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。