

氏名	谷 和祐
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6457 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	EG-VEGF induces Invasion of a Human Trophoblast Cell Line via PROKR2 (EG-VEGF は PROKR2 を介してヒトトロホプラスト細胞株の浸潤を誘導する)
論文審査委員	教授 阪口政清 教授 松川昭博 教授 柳井広之

学位論文内容の要旨

妊娠初期における絨毛外トロホプラストのらせん動脈への浸潤は胎盤形成過程において重要な因子である。EG-VEGF および MMP-2 と MMP-9 はトロホプラストの浸潤に作用しているが、高濃度の EG-VEGF 条件下での機序は解明されていない。そこで、ヒト絨毛外トロホプラスト細胞株(HTR-8/SVneo)を用いて EG-VEGF とその受容体である PROKR1, 2 および MMP-2,-9 の関連を明らかとすることを目的とした。

HTR-8/SVneo に recombinant EG-VEGF, anti-PROKR1 antibody, anti-PROKR2 antibody を付加し、MMP-2,-9, MAPK, Akt の発現量について、quantitative reverse transcription-PCR, ウェスタンブロット法を用いて測定した。さらに細胞浸潤能・遊走能について、Wound-healing assay, cell invasion assay を用いて測定した。

高濃度 recombinant EG-VEGF を付加することで ERK1/2, MMP-2,-9 の発現量は増加した。一方、anti-PROKR2 antibody を付加することで ERK1/2, MMP-2,-9 の発現量は低下し、細胞浸潤能・遊走能も低下した。

高濃度 EG-VEGF は PROKR2 を介して活性化し、絨毛外トロホプラストの浸潤を促進している可能性が示唆された。このシグナル伝達の解明は、妊娠高血圧症候群や子宮内胎児発育遅延等の胎盤関連疾患の治療に寄与する可能性がある。

論文審査結果の要旨

妊娠初期におけるトロホプラストのらせん動脈への浸潤は胎盤形成に極めて重要な過程である。妊娠高血圧症などの病態ではこの過程がうまくいかない。そのため、当過程を分子レベルで明らかにすることには、病態解明と対策に大きな意義がある。これまでのところ、トロホプラストにおいて、EG-VEGF が MMP-2/MMP-9 を誘導することが上記過程に重要との報告があるが、両者がどのようにリンクするのかまだ明らかになっていない。そこで、当研究ではそのメカニズムについて検討を行った。研究から、EG-VEGF はトロホプラストに PROCK2(EG-VEGF 受容体)を介して作用し、ERK 活性を促すことで MMP-2/MMP-9 を誘導することを見出した。これらの一連のシグナル伝達が細胞の浸潤を誘導することも証明した。最後に、今後の展望として in vivo における研究計画について述べられ、研究のさらなる発展が期待された。

委員からは、バンドがでていない WB に関してポジコンをおくことや抗体を変えて検討すること、MMP の検討では活性化体を検出する assay 法を取り入れること、ERK 阻害剤を用いての検討が必要であること、の実験上のアドバイスについてコメントがあった。また質問としては、胎盤形成に関わる他の種々細胞での本シグナル伝達の重要性はどうか、生理的ならびに病的状態での生体内の EG-VEGF 濃度と in vitro の検討での濃度に相関性があるか、PROCK2 とその family 分子である PROCK1 についてトロホプラストでの発現状態を検討したかどうか、PROCK1 と PROCK2 について EG-VEGF 濃度に応じた反応性に違いがあるか、など多くの質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。

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。