

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1841 号

Accumulation of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in amniotic fluid and the expression of PGE synthases and transporters during human labor

(ヒト陣痛時における羊水中プロスタグランジン E<sub>2</sub>の蓄積と PGE 合成酵素及び輸送体の発現に関する研究)

高橋 七瀬 (たかはし ななせ)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

アラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub>は平滑筋を収縮させることで陣痛を誘発する。アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ(COX)-1とCOX-2によりPGH<sub>2</sub>に代謝され、さらに3つのアイソフォームが存在するPGE合成酵素(細胞質型PGE合成酵素(cPGES)、膜結合型PGE合成酵素(mPGES)-1とmPGES-2)によりPGE<sub>2</sub>に変換される。PGE<sub>2</sub>はSLC02A1をはじめとした輸送体によって細胞外に放出され、標的細胞の受容体に結合し生理作用を発揮するとされている。しかし、ヒトの分娩におけるPGE<sub>2</sub>産生・輸送機構の詳細は未だ明らかではない。そこで本研究では正期産妊婦を対象とし、陣痛発来群(Term in Labor; TLB)と非陣痛発来群(Term Not in Labor; TNL)におけるPGE<sub>2</sub>の産生量や産生部位及び責任酵素、また輸送体の発現量及び局在を比較検討した。本研究は順天堂医院の分娩患者を対象とし、本人の同意のもと胎盤、卵膜、羊水、血液を分娩時に採取した。高速液体クロマトグラフィー(LC)と質量分析計(MS)を用いたLC-MS法により羊水、胎盤及び卵膜中のエイコサノイドの一斉定量を行ったところ、TLB群における羊水中PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α濃度(順に中央値73.0 nM、95.0 nM)はTNL群における羊水中PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α濃度(順に中央値3.6 nM、0.2 nM)に比べて非常に高かった。また、PGE<sub>2</sub>とPGF<sub>2</sub>αの代謝物濃度もTNL群と比較してTLB群で有意に高かった。TLB群における胎盤中のPGE<sub>2</sub>含有量(中央値24.4 pg/mg 組織)はTNL群(中央値5.3 pg/mg 組織)と比較し有意に高かった。次に定量的PCR法を用いて卵膜及び胎盤におけるCOX-1とCOX-2と3種類のPGE合成酵素のmRNA量を定量したところ、TLB群の胎盤においてcPLA2αとcPGESのmRNA量がTNL群と比較しそれぞれ約13倍、約76倍と非常に高かった。また、TLB群の卵膜においてもcPGESのmRNA量がTNL群と比較して約10倍高かった。さらに、卵膜と胎盤のパラフィン切片を用いてCOX-1とCOX-2及びcPGESの免疫組織染色を行ったところ、COX-2とcPGESは絨毛膜栄養細胞と合胞体栄養膜細胞と羊膜上皮に発現していた。SLC02A1の免疫組織染色ではTLB群及びTNL群の両群とも、絨毛膜栄養細胞、合胞体栄養膜細胞及び羊膜上皮にSLC02A1が発現していることが分かった。以上により、ヒト陣痛発来時のPGE<sub>2</sub>は絨毛膜栄養細胞、合胞体栄養膜細胞及び羊膜上皮で主にCOX-2及びcPGESにより産生され、さらに絨毛膜栄養細胞、合胞体栄養膜細胞及び羊膜上皮に発現するSLC02A1により羊水中に移行することで羊水中のPGE<sub>2</sub>濃度が上昇する可能性が示唆された。