

審査の結果の要旨

氏名 古屋仁美

本研究は、植物に含まれるポリフェノールであり、抗炎症作用を持つとされるレスベラトロールが、マウスにおいて炎症性早産に予防効果を発揮するかどうかと、そのメカニズムの解明を目指すものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腸菌由来リポ多糖類(LPS)を妊娠マウスの子宮頸部に局注する炎症性早産のマウスモデルにおいて、早産率(胎嚢数に対する早産した児の割合)は、レスベラトロール(20もしくは40mg/kg)内服群で有意にコントロール群より少なかった。

2. LPSを子宮頸部に局注したマウス早産モデルでは、

(1) 腹水中の炎症性サイトカインの経時的変化では、LPS局注後4時間以内に炎症性サイトカインの上昇が確認され、レスベラトロール内服群においては腹水中のTNF- α 、IL-1 β サイトカインが有意に低下している事がELISA法により示された。

(2) 子宮頸部におけるTNF- α mRNA発現はレスベラトロール内服群で有意に低下することがqRT-PCR法により示された。

以上よりレスベラトロールはLPS局注後の炎症性サイトカイン発現を抑制し、早産予防効果を発揮する可能性が示された。

3. マウスマクロファージの初代培養におけるLPS刺激では、

(1) レスベラトロールの添加により、コントロールに比べTNF- α 、IL-1 β のmRNA発現が用量依存性に低下することがqRT-PCR法により示された。レスベラトロールはマクロファージに作用し、炎症性サイトカイン産生を抑制している事が示唆された。

(2) レスベラトロールの添加により、コントロールに比べCOX-2のmRNA発現が用量依存性に低下することがqRT-PCR法により示された。これにより、レスベラトロールのマウス早産予防効果は、炎症性サイトカイン産生の抑制の他にCOX-2発現の低下によるプロスタグランジン産生抑制が関係している可能性が示唆された。

4. 胎盤脱落膜マクロファージの初代培養におけるLPS刺激においても、同様に、レスベラトロールの添加により、コントロールに比べTNF- α 、IL-1 β のmRNA発現が用量依存性に低下することがqRT-PCR法により示され、妊娠組織においてレスベラトロール内服による炎症作用が発揮されることが示唆された。

本研究は、レスベラトロールが早産予防効果を発揮することを初めて示し、そのメカニズムとして、レスベラトロールが子宮、妊娠組織でLPS誘導性に惹起された炎症性サイトカイン、COX-2を抑制すること、そしてレスベラトロールの標的細胞の1つがマクロファージであることを見出した。本研究は、基礎的検討に立脚し、既存の早産治療薬とは異なるメカニズムを有する早産治療薬の候補を示すという臨床的な意義を認めるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。