

オメガ3脂肪酸の最終代謝産物であるレゾルビンE3 とその前駆物質18-Hydroxyeicosapentaenoic acid による早産予防と炎症制御メカニズムに関する研究

著者	井上 恵莉
学位授与年月日	2017-03-23
URL	http://doi.org/10.15083/00075960

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 井上恵莉

本研究は、抗炎症作用で知られるオメガ 3 脂肪酸の早産抑制の機序を明らかにするため、EPA の最終代謝産物である RvE3 とその前駆物質 18-HEPE に焦点をあてて、下記の結果を得ている。

1) 18-HEPE、RevE3 による LPS 誘導性早産予防

LPS を妊娠 15 日目に経膈投与する炎症性早産マウスモデルを使用し、18-HEPE、RevE3 投与により、有意に早産が抑制されることを示した。また、18-HEPE 投与群に早産を認めず、18-HEPE が、マウスの LPS 誘発性早産を強力に抑制することを示した。

2) 18-HEPE、RevE3 の投与による LPS による炎症性サイトカイン誘導に対する変化

LPS 局注後、早産発生前の子宮、胎盤における、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MIP-2、KC の炎症性サイトカイン遺伝子発現を定量的 RT-PCR 法によって測定し、 β -actin を内在性コントロールとして Δ CT 法により解析したところ、18-HEPE 投与群では胎盤内、RevE3 投与群では胎盤、子宮体部において LPS 刺激に伴うサイトカイン、ケモカインの発現誘導を抑制することを示した。

3) LPS 投与による胎盤組織障害に対する 18-HEPE、RevE3 投与の影響

LPS 局注後、早産発生前の胎盤の HE 染色を行い、胎盤の組織学的変化について観察し、コントロール群では、spongiotrophoblast 層が壊死性変化や出血を認めたが、18-HEPE、RevE3 投与群では炎症性の組織変化を認めなかった。各層の面積を比較したところ、18-HEPE 投与は spongiotrophoblast 領域の肥厚を有意に抑制した。また、labyrinth 層の萎縮が 18-HEPE、RevE3 投与により有意に抑制されることを示した。

以上、本論文はマウス LPS 誘発性早産モデルにおいて、オメガ 3 脂肪酸代謝産物 18-HEPE が、胎盤内でサイトカイン、ケモカインの発現誘導を抑制することにより早産を強力に抑制することを示した。また、胎盤内 spongiotrophoblast 層の壊死性変化や出血を 18-HEPE とその代謝産物 RevE3 が抑制することを明らかにし、18-HEPE と RevE3 は新規早産治療薬の候補になりうる可能性を呈示した。新規の早産予防薬としてのヒトへの応用も期待され、学位の授与に値するものと考えられる。