

## (1)

氏名(生年月日)	カク 赫	フシ 文	ミイ 栄
本籍			
学位の種類	博士(医学)		
学位授与の番号	甲第276号		
学位授与の日付	平成8年5月17日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)		
学位論文題目	Gene expression of endothelin-1 in the rat placenta under chronic fetoplacental hypoxia induced by uterine artery ligation (妊娠ラット子宮動脈結紮による慢性胎児胎盤低酸素症における胎盤のエンドセリン遺伝子発現の検討)		
論文審査委員	(主査) 教授 武田 佳彦 (副査) 教授 出村 博, 笠島 武		

## 論文内容の要旨

## 〔目的〕

エンドセリン-1 (ET) は培養血管内皮細胞より発見された強力な血管収縮性ペプチドであり, 低酸素環境下でその産生が増加することが知られている。これまでヒトの急性胎児低酸素症, ならびに慢性胎児低酸素症では胎児血中でETが増加することが報告されているが, そのETの由来は明らかでない。ETはその受容体とともに胎盤で発現することから, 慢性胎児低酸素症の胎盤血流調節因子としてのETの関与を明らかにするために, ラット胎盤でのET遺伝子発現を検討した。

## 〔対象および方法〕

妊娠18日齢のSDラットの片側の子宮動脈を結紮し, 非結紮側を対照として結紮の6, 12, 24, 48, 72時間後に胎盤を摘出後, RNAを抽出した。RT-PCR法を用いてETcDNAを作製し, GAPDH遺伝子発現を内部標準としたサザンブロット解析によりET遺伝子発現を検討した。また, 比較として母体低栄養による胎児発育遅延を妊娠18日から21日までの72時間, 水分のみを与えることによる飢餓により作製し, 胎盤のET遺伝子発現を同様に検討した。

## 〔結果〕

子宮動脈結紮後, 胎仔体重, ならびに胎盤重量は24時間以降で減少を示し, 72時間ではそれぞれの対照の62% (n=31, p<0.01), 75% (n=31, p<0.01) となっ

た。一方, 母体低栄養では胎仔体重, ならびに胎盤重量はそれぞれ対照の79% (n=20, p<0.01), 83% (n=20, p<0.02) に減少した。ラット胎盤のET mRNA relative abundance (prepro ET-1/GAPDH: mean±SEM) は慢性胎児低酸素症モデルでは対照群と結紮群でそれぞれ, 0.128±0.011 vs 0.237±0.022, p<0.01と結紮群で約2倍の有意の増加を示した。一方, 母体低栄養モデルでは胎盤のET mRNA relative abundanceは対照と低栄養とでそれぞれ0.135±0.010 vs 0.145±0.006と差を認めなかった。

## 〔考察および結論〕

子宮動脈結紮によって惹起された慢性胎児低酸素症モデルにおいて, 胎盤のET遺伝子発現の増加を確認した。子宮動脈結紮により母体から胎児へのブドウ糖などの栄養の物質輸送の障害が胎盤のET遺伝子発現に関与している可能性は, 母体低栄養による胎児発育遅延において胎盤のET遺伝子発現に差が認められなかったことから否定的と考えられた。ETは胎盤の灌流実験より, 胎盤血管に存在するET受容体との結合を介して胎盤血管を収縮させ, その灌流圧を上昇させることが報告されている。また, 最近, ET遺伝子を過剰発現させたトランスジェニックマウスが胎児発育遅延となるとの報告から, ETは低酸素負荷に反応して胎盤局所で産生, 放出されるautocrine, あるいはparacrine因子として胎盤血管の収縮に与っていると考

えられた。

## 論文審査の要旨

胎内発育障害の病態では、胎児の系統循環系維持のために胎児胎盤循環系で、胎盤より胎児への胎盤血の移行による血液再分配が生じる。この循環系調節の発生機序は現在まで明確ではない。

本論文は、循環調節に胎盤局所でのエンドセリンが重要な役割をもち、さらにエンドセリンの発現は胎内発育障害の発症要因のうち、母体からの栄養供給障害によるものではなく、低酸素性負荷であることを、初めて明らかにした学術上価値のある論文である。

### 主論文公表誌

Gene expression of endothelin-1 in the rat placenta under chronic fetoplacental hypoxia induced by uterine artery ligation

東京女子医科大学雑誌 第66巻 第5号  
330-337頁 (平成8年5月25日発行) 赫 文栄,  
高木耕一郎, 吉本貴宣, 成瀬光栄, 成瀬清子,  
出村 博, 中林正雄, 武田佳彦

### 副論文公表誌

- 1) 卵巣全摘出患者における MD/MS 法による骨粗鬆症の検討. 日産婦東京会誌 42(4): 558-562(1993)大平 篤, 塩崎祐理子, 赫 文栄,

### 他6名

- 2) 経腔超音波断層法による妊娠子宮頸管長の経時的変化に関する検討. 産婦の実際 41(1): 83-87 (1992) 赫 文栄, 鎌田周作, 久保田俊郎, 麻生武志
- 3) Effects of insulin-like growth factor-II on proliferation and differentiation of ovarian granulosa cells (卵巣顆粒膜細胞について IGF-II の作用に関する検討). Horm Res 37: 141-149 (1992) 鎌田周作, 久保田俊郎, 田口 誠, 赫 文栄, 麻生武志