

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域 周産期医学教育研究分野 氏名 田中 誠悟
指導教授氏名	横山 良仁
論文審査担当者	主 査 伊藤 悦朗 副 査 袴田 健一 副 査 新岡 丈典
(論文題目) Development of new therapeutic agents of preterm birth by glycosaminoglycan chain remodeling of urinary trypsin inhibitor (ウリナリートリプシンインヒビターのグリコサミノグリカン糖鎖組み換えによる新規切迫早産治療薬の開発)	
(論文審査の要旨) 早産は周産期死亡の最大の原因の一つである。そのため早産の前段階である切迫早産の治療法の確立は早急に解決すべき問題である。切迫早産における子宮頸管熟化には、MMP-8とMMP-9によるコラーゲンの分解とIL-6とIL-8によるグリコサミノグリカン(GAG)の増加が重要な役割を果たしていると推定されている。切迫早産治療薬として現在使用されている urinary trypsin inhibitor (UTI) 分子の30%近くを占めるGAG糖鎖の機能は明らかにされていない。申請者は、新規切迫早産治療薬の開発のため、UTIの糖鎖部分の役割を明らかにすることを目的に研究を行った。元のGAG糖鎖をもつUTIと元のGAG糖鎖を欠損させたUTIを糖鎖組み換えで調整し、培養したヒト子宮頸管線維芽細胞に添加後、lipopolysaccharide (LPS) で刺激し、培養上清中のIL-8、IL-6、MMP-8、MMP-9を測定した。得られた結果は以下の通りであった。 ① LPSによる刺激後、IL-8、IL-6、MMP-8、MMP-9の有意な上昇を認めた。 ② 元のGAG糖鎖をもつUTIは、元のGAG糖鎖を欠損させたUTIより強くIL-8を抑制する傾向があった。 ③ IL-6抑制はGAG糖鎖の有無や種類によって一定の傾向を示さなかった。 ④ MMP-8とMMP-9はIL-8とは反対に、元のGAG糖鎖を欠損させたUTIが、元のGAG糖鎖をもつUTIよりそれぞれを強く抑制する傾向がみられた。 以上の結果より、UTIにおけるGAG糖鎖の特徴として、子宮頸管熟化におけるGAG増加を抑制する働きを持ち、子宮頸管の細胞外マトリックスを構成するコラーゲンの分解に対しては逆の働きを持つ可能性があると考えられている。これらの結果は、新知見を含み、かつ、臨床的意義がきわめて高く学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Journal of Hypertension Research in Pregnancy