

**P2-409** ラビット早産モデルにおける lactoferrin の早産防止効果

昭和大学

長谷川明俊, 大槻克文, 佐々木康, 澤田真紀, 満川香織, 千葉 博, 長塚正晃, 岡井 崇

【目的】Lactoferrin (LF) は、制菌・抗菌、抗炎症、免疫調節など多彩な作用を有することが報告されている。今回我々は当該施設での動物実験委員会の承認を得て、子宮頸管内に *E. coli* を直接投与することによりラビット早産モデルを作成し、recombinant human lactoferrin (rhLF) の早産の予防、治療効果に関する研究を行った。【方法】ラビット (New Zealand White 種) を交配させ、これらを3群に分け、妊娠日令21日目に麻酔下にてA群 (n=3) とB群 (n=8) に生食を、C群 (n=7) に rhLF (5mg/body) を内視鏡下に子宮頸管内に投与した。2時間後、A群に生食を、B群とC群に *E. coli* (10cfu/body) を同方法で投与した。胎児生存率、妊娠継続日数、母獣血清と羊水中の TNF- $\alpha$  濃度を検討した。【成績】1. 胎児生存率はA群 95.7%, B群 0%, C群 32.6% であり、C群はB群と比較し有意に高値を示した。2. 妊娠継続日数は、A群 7.00 $\pm$ 0日, B群 3.25 $\pm$ 0.43日, C群 4.85 $\pm$ 1.77日であり、C群はB群と比較し有意に延長した。3. 分娩時の母獣血清中 TNF- $\alpha$  濃度はA群 45.6 $\pm$ 10.2pg/ml, B群 96.6 $\pm$ 22.6pg/ml, C群 69.2 $\pm$ 12.0pg/ml であり、C群においてB群と比べて有意差を認めなかったが、低くなる傾向があった。4. 分娩時の羊水中 TNF- $\alpha$  濃度はB群 218.7 $\pm$ 27.2pg/ml, C群 48.5 $\pm$ 24.7pg/ml であり、母獣血清中と同様の傾向を認めた。【結論】rhLF は *E. coli* 投与ラビット早産モデルの妊娠期間を延長し、胎児生存率を上昇させた。さらに母獣血清、羊水において炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  を抑制させた。以上のことから、rh-LF が早産の予防・治療、さらには母体及び新生児予後改善の手段として応用できる可能性が示唆された。

**P2-410** リポポリサッカライド (LPS) 誘発家兎頸管熟化モデルでのプロスタグランジン (PG) E 受容体 (EP4) 阻害剤による頸管熟化抑制作用の検討

浜松医大

福田有佳, 杉村 基, 河村隆一, 大橋涼太, 石川賀子, 竹内康高, 尾松公平, 村上裕介, 小澤英親, 西口富三, 金山尚裕

【目的】切迫早産は子宮収縮と頸管熟化を主徴とし、早産を惹起しうる周産期医療の重要な病態の一つである。IL-8などの炎症性サイトカインによりPG系とコラーゲン分解系が活性化され子宮収縮と頸管熟化が引き起こされることから、抗サイトカイン作用を持つヒト尿中トリプシン阻害薬が臨床で使用されている。一方PGE2受容体のサブタイプで頸管熟化に中心的役割を演ずると考えられるEP4の受容体阻害剤は新しい合成化合物である。その頸管熟化抑制作用について検討する。【方法】LPS (1ng 含有) 膣坐剤を作成、19週齢の非妊娠家兎にLPS膣坐剤を3日連続投与の後屠殺し、子宮頸管部を摘出し検討を行った。EP4受容体阻害剤含有膣坐剤をLPS膣坐剤投与第1日に各種濃度 (64 $\mu$ g, 6.4 $\mu$ g, 0.64 $\mu$ g) 投与しその作用を以下のごとく検討した。1) 摘出子宮頸管部を垂直に牽引 (5.8g) し、伸長度を測定した。2) HE染色標本作製、任意の3視野 (10倍拡大) について浮腫化した領域の面積を蛍光顕微鏡Axiophotoで測定した。3) 超音波破碎し遠心、上清をFITC蛍光標識した1型コラーゲンに添加、分解された1型コラーゲナーゼの蛍光強度により1型コラーゲナーゼ活性を測定した。【成績】1) 子宮頸管部の伸長度 (%) はEP4阻害剤により20.1, 29.9, 35と濃度依存性に抑制された。2) EP4阻害剤投与により3.94 $\pm$ 0.4, 3.64 $\pm$ 0.4, 6.21 $\pm$ 2.0と有意に頸管部浮腫化領域面積 (mm<sup>2</sup>) の縮小が観察された。3) タイプ1コラーゲナーゼ活性 (mU/ml/mgタンパク量) はEP4阻害剤により368 $\pm$ 69, 348 $\pm$ 95, 430 $\pm$ 68と濃度依存性に抑制された。【結論】EP4阻害剤はLPS誘発家兎頸管熟化を抑制したことから頸管熟化抑制による早産の防止に有効である可能性が示唆された。

**P2-411** LPS (Lipopolysaccharide) 投与早産モデルにおける prostaglandinE<sub>2</sub>合成酵素 (PGES) の発現について：膜分画型 PGES-1 (mPGES-1) KO マウスを用いた検討東京医歯大大学院医歯学総合研究科生殖機能協働学<sup>1</sup>, 同大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学<sup>2</sup>久保田健<sup>1</sup>, 久保田俊郎<sup>1</sup>, 森田育男<sup>2</sup>, 麻生武志<sup>1</sup>

【目的】PGESはcyclooxygenaseにより合成されたPGH<sub>2</sub>をPGE<sub>2</sub>に変換する酵素であり、これまでに膜分画型PGES-1 (mPGES-1), 膜分画型PGES-2 (mPGES-2), 細胞質型PGES (cPGES) が同定されている。早産は炎症と関連しているが、LPS投与早産モデルを用いて、mPGES-1, 2の挙動を検討するとともに、mPGES-1KOマウスを用いて早産誘発時間への影響を検討した。【方法】腹腔内にLPSを投与し、早産に至るまでの時間を計測し、投与後6時間・早産時における子宮平滑筋、胎盤、卵膜を採取し、RT-PCR, 定量PCR, Western blottingにて酵素発現を評価した。【成績】Wild type マウスにLPSを腹腔内投与し、mPGES-1, mPGES-2の発現を見たところ、子宮平滑筋、卵膜においてmPGES-1の遺伝子発現の上昇が認められた。Western blotting法でタンパクの発現量の変化をみたところ同様にmPGES-1タンパク。しかしmPGES-2遺伝子/タンパクはLPS投与による変動は認められなかった。LPS投与により上昇がみられたmPGES-1のKOマウスを用いてLPS投与による早産誘発時間への影響をみたが、Wild type: 11.1 $\pm$ 0.7時間 (mean $\pm$ SD), KOマウス: 11.9 $\pm$ 0.9時間 (mean $\pm$ SD) であり、早産遅延は認められなかった。そこでPGES-1KOマウスにおけるmPGESの発現を検討したところmPGES-2遺伝子/タンパクの発現上昇を子宮平滑筋において認めた。【結論】mPGES-1KOマウスを用いたLPS投与早産モデルで妊娠継続時間の延長が認められなかった理由として局所的にmPGES-2が代償的な機能を果たした結果と推定される。COX-2KOマウスに見られる異常がmPGES-1KOマウスには認められない理由もmPGES-2の代償機能が重要であると考えられる。