

6. 妊娠中期のマウス胎盤におけるLPS誘導アポトーシスについて

江島 邦彰¹ 小路 武彦² 南里 宏樹¹
荒木 優^{1,3} 柏村 正道⁴ 池田 正春¹

¹産業医科大学産業生態科学研究所健康開発科学

²長崎大学医学部第3解剖学

³産業医科大学医学部第2内科学

⁴産業医科大学医学部産婦人科学

(目的) 女性勤労者は、近年増加傾向にあるが、一般に勤労妊婦は、切迫流産率(14%)、切迫早産率(25%)、治療の必要な妊娠中毒症(5%)と、そのリスクは、非勤労者の約2倍であることが報告されている。これらに関連のある妊娠中期の胎盤機能不全や早期剥離は、周産期死亡の原因として重要であるがその機序については、未だ充分解明されていない。一方妊娠における酸化ストレスは、妊娠中毒症や胎盤機能障害を引き起こす事が、最近報告されている。今回我々は、妊娠中期の酸化ストレスに対する胎盤でのアポトーシスの関与について検討することを目的とした。(方法) 1. 妊娠中期の酸化ストレスモデルとして、妊娠13日のマウスにLPS(コントロールとして生理食塩水)を腹腔内投与し、胎盤を6h、12h、18h後に採取した。2. LPS投与の胎盤における酸化ストレスは、4-hydroxy-2nonenal (HNE) modified proteinsの発現を免疫染色により検討した。3. アポトーシスの関与についてTerminal deoxy(d)-UTP nick end labeling (TUNEL)や、Fas-Fas ligand (L)系の発現を、免疫染色、Western blotting、*In situ* hybridizationにより検討した。(結果) 1. LPS投与の胎盤においてHNE modified proteinsの発現が著増していた。2. アポトーシスの関連タンパク質のFas-Fas L系の発現も、LPS刺激により2-4倍まで増加していた。3. TUNEL陽性細胞は、LPS刺激により刺激後12hをピークに出現していた。4. LPS刺激した胎盤において、*In situ* hybridizationによりFas-Fas ligand (L)系のmRNAの発現も増加していた。(結語) 1. LPSを投与した胎盤において、酸化ストレスが確認された。2. LPSを投与した胎盤において、少なくともFas-Fas L系を介したアポトーシスの関与が示唆された。3. 今回の研究は、胎盤感染や妊娠中毒症を含めた、酸化ストレスが、原因の一つと考えられる胎盤機能不全や胎盤早期剥離のメカニズムの解明の一助になる可能性が示唆された。

7. ウサギ膝関節初期固定により生じた関節軟骨の変性において、関節液中のTGFβ1量及び関節軟骨細胞のTGFβ1受容体は増加する。

岡崎 龍史¹ 上園 保仁² 酒井 昭典³
樺田 尚樹⁴ 泉 太² 中村 利孝³
法村 俊之¹

¹産業医科大学医学部放射線衛生学

²産業医科大学医学部薬理学

³産業医科大学医学部整形外科学

⁴産業医科大学医学部衛生学

(目的) ウサギ膝関節を固定すると変性する。その固定初期に得られた軟骨細胞を培養系に移し、TGFβとbFGFを同時添加すると、細胞のDNA合成能を、相乗的に促進させることを報告した(Ann Rheum Dis 1996; 55:181-6)。今回、初期固定による関節軟骨の変性過程におけるTGFβ1およびbFGFの役割を明らかにする目的で、関節液中のTGFβ1量およびbFGF量、さらに軟骨細胞のTGFβ1受容体数を測定した。

(方法) 生後6カ月約3kgの雄日本白色家兎の右膝関節を最大伸展位に0から42日間ギプス固定した。関節液中のTGFβ1量およびbFGF量をELISA法により測定した。屠殺後、大腿骨両顆および脛骨より軟骨を採取し、trypsin、collagenaseを用いて軟骨細胞を単離した。単離細胞をTGFβ1含有あるいは非含有の10%血清加HAM F12で培養した後、TGFβ1受容体数を¹²⁵I-TGFβのBindingにより評価した。

(結果) 関節液は2日固定より採取可能となり、TGFβ1量は7日固定以降経時的に増加した。TGFβ1受容体数は固定日数に伴い、TGFβ1添加群非添加群とも有意に増加し、非添加群の14日固定では約2倍に増加した(図)。また、7日および14日固定後得られた細胞のTGFβ1受容体数は、TGFβ1添加によりそれぞれ約1.3倍に増加した(図)。関節液中のbFGF量は2から7日固定までは高い濃度に保たれ、14日以降はそれに比べ減少していた。

(結論) 初期関節固定における関節液中のTGFβ1量および関節軟骨細胞のTGFβ1受容体数は固定に伴い増加した。またTGFβ1添加によって、TGFβ1受容体数は有意に増加した。bFGF量は固定初期においては比較的高濃度であった。以前報告した結果とあわせると、関節液中のTGFβ1量とbFGF量の高濃度の維持と軟骨細胞のTGFβ1受容体の増加が、軟骨細胞を相乗的に増殖させ、初期軟骨変性における修復に関与していると示唆される。

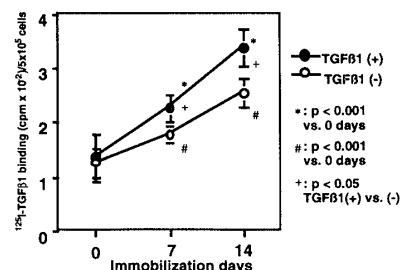


図 初期固定による軟骨細胞のTGFβ1受容体数の変化