

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

申 美和

主論文の題目  
および  
掲載・審査委員名

題 目 Thrombomodulin Improves Maternal and Fetal Conditions in an Experimental Pre-eclampsia Rat Model  
(トロンボモデュリンは実験的子癩モデルラットにおいて母体・胎児の状態を改善する)

掲載誌 The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research (in press)

主査 明石 嘉浩

副査 信岡 祐彦

副査 松本 直樹

[論文の要旨・価値]

妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension; PIH)/子癩 (pre-eclampsia: PE) の発生機序に、子宮胎盤循環低下による vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-1 の産生亢進が一因と考えられている。PIHに伴うトロンビン生成亢進から VEGFR-1 増加を引き起こすため、本研究ではトロンボモデュリン(TM)投与によるトロンビン合成抑制効果に着目し、PIH/PE の病態改善効果についてラットモデルを用いて検証した。正常妊娠 (C) 群、正常妊娠+TM (CT) 群、PE ラット (P) 群、PE +TM (PT) 群の 4 群を設定した。PE モデルは、妊娠 6 日目から NO 合成酵素阻害薬 15 日間経口投与と妊娠 14 日目にリボ多糖を  $1\mu\text{g}/\text{kg}$  の割合で腹腔内投与して作成した。TM は妊娠 17 日目から 4 日間 recombinant-TM を投与した。妊娠 21 日目に平均動脈圧、死産率、児体重、児大脳重量を測定する他、全麻下で laser-doppler 血流計による子宮胎盤血流速度、酸素分圧計を用いた胎盤および児大脳酸素分圧、血中 VEGFR-1 値を測定した。結果は、P 群では C 群に比し平均動脈圧、VEGFR-1 値、死産率が有意に高く、子宮胎盤血流速度は低かったが ( $9.4\pm 1.8$  vs.  $7.0\pm 1.6$  ml/100g/min)、TM 投与により血流速度の増加を認めた (CT 群:  $12.9\pm 2.3$ ; PT 群:  $12.3\pm 1.6$  ml/100g/min)。胎盤・児大脳酸素分圧は P 群で最も低く (胎盤:  $19.2\pm 6.2$ ; 児大脳:  $17.4\pm 5.5$  mmHg)、PT 群で著増した (胎盤:  $32.5\pm 7.4$ ; 児大脳:  $30.6\pm 8.1$  mmHg)。C 群と CT 群間には差を認めなかった。また、TM 投与により VEGFR-1 値は PT 群では P 群に比べて低下し (P 群:  $6.5\pm 4.0$ ; PT 群:  $2.2\pm 2.7$  ng/ml)、児体重 (P 群:  $1.8\pm 1.1$ ; PT 群:  $4.5\pm 0.4$  g)、児大脳重量 (P 群:  $0.10\pm 0.04$ ; PT 群:  $0.17\pm 0.01$  g) は PT 群で増加した。しかしながら TM 投与による死亡率改善は認めなかった。これらの結果から、PIH/PE モデルにおいて VEGFR-1 の増加が更なる血管内皮障害を引き起こし、胎盤血流低下から児発育不全に至る可能性と、TM 投与により胎盤血流速度および酸素化が改善し、児体重、児大脳重量が改善したと考えられた。PIH/PE モデルラットにおける TM 投与が、VEGFR-1 を低下させ、児の発育改善につながる可能性を述べた、優れた研究である。よって学位に値すると判断した。

[審査概要]

審査は平成 26 年 2 月 21 日に主査・副査 2 名および 2 名の陪席者のもとで行われた。PC を用いた 20 分間の口頭発表は大変わかり易くまとめられていた。引き続き約 30 分間の質疑応答が行われ、研究背景として重要な事項の確認、PIH/PE モデルラットの作成方法、酸素分圧計の使い方、胎児組織血流を測る際の麻酔の深度、PIH/PE 時の凝固線溶活性、実験データの解釈とそこから考えられる臨床的意義に至るまで多岐にわたったが、申請者はいずれの質問にも的確に回答した。語学力については当該論文の引用文献の抄録を和訳させ、十分な語学力を有すると評価した。申請者の研究に対する真摯な態度、研究能力、知識、語学力、態度、人柄等総合的に判断した結果、いずれも優れており、学位授与に十分値すると判断された。

## (最終) 試験結果の要旨

### [研究能力・学識等]

#### 1) 専門的知識

妊娠高血圧症候群/子癇に関する病態生理、凝固線溶系の基礎から臨床まで、当該論文と申請者が専門とする分野について幅広い知識を有すると認められる。

#### 2) 研究能力

本研究の目的と長所、限界点や短所などを客観的に判断し、十分な研究能力を獲得したことが判断できた。引き続き問題解決に向けた実験プログラムを自ら設計し、継続することが期待できる。

#### 3) 発表能力

発表内容のポイントを理解し、簡潔にまとめ上げる能力が十分にあり、プレゼンテーションは理路整然としていた。質問に対しても臆することなく明快に回答できる。

#### 4) 研究意欲

指導を受けた先輩研究者への謝辞を忘れず、追加研究の必要性も十分に理解し、今後も研究継続の意志を示しており、更なる活躍が期待出来る。

#### 5) 態度・人柄

穏やかで落ち着いた対応は、自ら研究を遂行した自信の裏付けだけでなく、申請者の人柄ゆえにみられるものと思われた。研究に対する真摯な姿勢と礼儀正しい受け答えは学位授与に値する。