

[別紙 1]

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

「ヒツジ及びヒヒの胎仔腎臓におけるプロスタグランジン E 及び F 受容体の発現に関する研究」

指導教官 武谷雄二教授

東京大学医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程

生殖発達加齢医学専攻

氏名 高江 健太郎

目的：大人のヒト腎臓におけるプロスタグランジンの重要性にもかかわらず、いままで胎児における腎臓におけるプロスタグランジンの受容体の発現に関する研究は行われていなかった。そこで、ヒツジ及びヒヒの胎仔腎臓におけるプロスタグランジン E 及び F 受容体—EP2、EP3、EP4、FP の messenger ribonucleic acid (mRNA) の妊娠の経過に伴う発現の変化について比較すること、同時に出生前の母体へのグルココルチコイド投与が胎仔腎臓におけるプロスタグランジン E 及び F 受容体の発現に与える影響についても比較することを目的とした。  
方法：すべての胎仔はハロタン麻酔下で帝王切開にて娩出され、児頭切断法にて安楽死させた。

妊娠の経過に伴う変化に関する研究：ヒヒ胎仔は妊娠 125 - 173 日齢（満期：180 日）に分娩とした。（n=14）ヒヒ新生児（n=2）は分娩後 40 日齢で安楽死させた。ヒツジ胎仔は 80-100 日齢（n=3）（満期：150 日）、110 日齢（n=4）、125 日齢（n=3）、138 日齢（n=3）、145 日齢（n=4）に分娩とした。

グルココルチコイド投与による効果に関する研究：妊娠ヒヒは生食あるいはベタメタゾン（170ug/kg/day）を妊娠日齢 135 - 141 日齢に 12 時間間隔で計 4 回

投与した。最後の投与から 12 時間後胎児は帝王切開にて分娩とした。妊娠ヒツジは 3 コースの生食あるいはデキサメサゾン投与を 104、111、118 日齢に行った。1 コースは 12 時間おきに生食あるいは 2mg のデキサメサゾンを 4 回投与するものであった。最後の投与から 12 時間後胎児は帝王切開にて分娩とした。

以上のすべての実験において、分娩、安楽死後、胎児腎臓は直ちに採取され、液体窒素にて瞬間冷凍の上、 $-80$  度で保存された。全 RNA を抽出し、プロスタグランジン E 及び F 受容体—EP2、EP3、EP4、FP の messenger ribonucleic acid (mRNA) の発現をノーザンプロット法で測定した。

結果：EP2、FP の mRNA はヒヒ、ヒツジどちらの胎児腎臓からも検出できなかった。EP4 の mRNA はヒヒ、ヒツジどちらにおいても同様の傾向で、妊娠日齢に伴って増加した。EP3 の mRNA はヒヒでは妊娠日齢とともに増加したが、ヒツジでは検出されなかった。ヒヒではグルココルチコイド投与によって EP4 の mRNA の発現は減少したが、EP3 の mRNA の発現は変わらなかった。ヒツジでは EP4 の mRNA の発現はグルココルチコイド投与によって変化しなかった。

結論：胎児腎臓におけるプロスタグランジン E 受容体の発現を、あらゆる種を通じて始めて示した。そしてプロスタグランジン E 受容体の発現へのグルココルチコイド投与の関与を検討した。これらの結果は、胎児腎臓機能におけるプロスタグランジンの調節機構の解明にとって非常に重要な意義を持つものである。