



Fibrin-mediated growth restriction of early-stage human trophoblasts is switched to growth promotion through fibrinolysis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 浅野, 有希子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004103

論文審査の結果の要旨

哺乳類胚の着床は胚盤胞と子宮内膜上皮の付着に始まり、胚盤胞表層の栄養膜細胞が子宮内膜を侵食していく。母体のフィブリノーゲン欠損症で妊娠初期に流産が起ること、フィブリノイド層が胎盤構造で認められることから、フィブリノーゲン/フィブリンが妊娠維持に重要だと考えられているが、初期の着床胚におけるフィブリンの影響は分かっていない。そこで申請者は、マウスとヒト胚盤胞をフィブリンと共培養することで、着床におけるフィブリンの影響について種差を含めた検討を行った。本研究は、浜松医科大学臨床研究倫理委員会（承認番号 15-252）、医療法人葵鐘会倫理委員会（承認番号 2015_003）、および日本産婦人科学会倫理委員会内登録・調査小委員会（承認番号 137）の承認を得て行った。

医療法人葵鐘会の不妊治療施設で凍結保存されているヒト胚盤胞を、夫婦のインフォームドコンセントを得て研究に用い（n=177）、マウス胚は ICR 系マウスの凍結胚を購入した（n=97）。非コートでの培養プレートで培養したところ、マウス胚では培養 48 時間後に接着し、72 時間後には栄養膜細胞のシート状の増殖が認められ、96 時間後まで増殖したがその後分散した。一方、ヒト胚は 72 時間後に接着し、120 時間後まで栄養膜細胞の増殖を認めた。フィブリンコートした培養プレートで培養したところ、マウス胚ではフィブリンの分解が速やかに起こり、非コートと比較して増殖に差を認めなかったが、ヒト胚ではフィブリンの分解が遅く、明らかな増殖抑制が認められた。ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター（uPA）活性を調べたところ、ヒト胚はマウス胚よりも活性が弱く、また uPA 活性を抑制する PAI-2 の mRNA はヒト胚でのみ検出された。フィブリンコートでのヒト胚の培養において、uPA（5 IU/ml）や PAI-1 阻害剤（30 μ M）の添加は有意に栄養膜細胞の増殖を促進し、また、あらかじめ uPA を添加してフィブリンをフィブリン・フィブリノーゲン分解産物（FDP）に分解した溶液を培地に混ぜた群では、非コートでの培養において栄養膜細胞の増殖が有意に促進し、FDP の増殖促進効果が示唆された。

本研究を自ら企画し、着床時におけるフィブリンの影響について *in vitro* での詳細な検討を行い、マウス胚とヒト胚の着床初期の違いとともにフィブリンがヒト胚の着床を阻害する可能性を明らかにした点を審査委員会では高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 才津 浩智

副査 鈴木 優子

副査 小野 孝明