

氏名	犬塚 悠美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1040 号
学位授与の日付	平成26年 3 月13日
学位論文題名	Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients 「重症妊娠高血圧腎症における胎盤および母体血中Apelin発現の検討」 Hypertension in Pregnancy 32(4): 410–421. 2013. 11
論文審査委員	主査 教授 倉橋 浩樹 副査 教授 尾崎 行男 教授 藤井 多久磨

論文内容の要旨

【緒言】

妊娠高血圧腎症は、産科関連の重篤な疾患の一つであり、妊産婦死亡の原因の5～10%を占めることが報告されている。一方、発症要因や病態に関する検討は多数なされているが、未だその本態の理解にはいたっておらず、発症前診断法や有効な治療法は確立されていない。

我々はこれまで、マイクロアレイによる重症妊娠高血圧腎症の胎盤における遺伝子発現解析を行い、妊娠高血圧腎症の病態に関与する遺伝子群や機能的遺伝子ネットワークの同定を行ってきた。本研究では、同定した遺伝子のなかでも特に妊娠高血圧腎症の胎盤において有意に発現の減少を認めたApelin遺伝子に着目した。

【目的】

apelinは、オーファン受容体APJに対する内因性リガンドとして分離されたペプチドで、apelin-APJシステムは、心臓、肺、腎臓、脳、胎盤など多くの臓器に発現することが知られている。これら臓器における生物学的作用としては、血管新生や細胞増殖などに関与していることが明らかとなっており、妊娠高血圧腎症との関連も近年報告されているが、その発現に関して一定の見解は得られていない。そこで本研究では、妊娠高血圧腎症の病態との関連を解明するため、妊娠高血圧腎症の胎盤および母体血中におけるapelinとAPJの発現を、RNAおよび蛋白レベルで正常血圧妊娠と比較検討した。

【対象および方法】

妊娠高血圧症候群のうち、重症妊娠高血圧腎症妊婦(PE群:47例)および正常血圧妊婦(NP群:49例)に対し、研究内容を説明し同意の得られた後に、帝王切開時に血液および胎盤の一部を採取した。定量RT-PCR、ウェスタンブロット法により、胎盤におけるRNAおよび蛋白レベルでのapelinおよびAPJの発現を比較するとともに、母体血中蛋白濃度をELISAにて測定し、妊娠週数における推移や発現について比較検討した。また、免疫組織化学的検討にてapelin-APJシステムの局在や発現強度を比較するとともに、初期胎盤における胎

盤形成や病態との関連についても検討した。

【結果】

胎盤におけるapelinの検討では、mRNAレベルにおいてPE群がNP群と比べ有意な低下を示し($P < 0.001$)、蛋白レベルにおいても確認された。免疫組織化学的検討では、apelinはsyncytiotrophoblast、cytotrophoblastおよび血管内皮細胞に局在し、PE群では発現が低下していることが確認された。一方、母体血中における検討では、apelin蛋白濃度は妊娠週数に応じた変化を示さず、PE群はNP群に比し有意な増加を示した($P < 0.001$)。

胎盤におけるAPJの検討では、mRNAレベルはPE群で低下する傾向を認め、蛋白レベルにおいても同様の結果を示した。免疫組織化学的検討では、syncytiotrophoblastの細胞質に局在を認め、PE群では発現の低下が確認された。また、妊娠初期の胎盤でAPJに関して検討を行うと、妊娠後期の胎盤に比しsyncytiotrophoblastにより強い発現を認めるとともに、cytotrophoblastおよびextravillous trophoblastの細胞膜に発現が観察された。このAPJの発現は、母体脱落膜中のサイトケラチン陽性細胞であるinvasive trophoblastにも同様に認められた。

【考察】

妊娠高血圧腎症の妊婦において、胎盤におけるapelin、APJの発現が低下していた。一方、母体血中では妊娠高血圧腎症妊婦のapelin蛋白濃度は上昇しており、胎盤局所との相違が生じることも判明した。これは、非胎盤性apelinが、妊娠高血圧腎症に伴う高血圧や血管内皮障害などの病態に対して代償性に増加しているものと推測された。また、妊娠の過程において、胎盤におけるapelin-APJシステムの発現は妊娠初期により豊富であり、絨毛細胞の浸潤や血管新生などの母体胎児循環の構築に関与することが推測された。以上より、妊娠初期の胎盤局所におけるapelinの発現低下が、妊娠高血圧腎症の発症に関与している可能性が示唆された。

【結語】

胎盤におけるapelin-APJシステムが初期胎盤の構築に関与し、これらの機能低下が妊娠高血圧腎症の発症に関与している可能性が示唆された。今後、妊娠初期段階での胎盤局所へのapelin補充による新規予防法の開発、ならびに、apelinの発現に影響するような多型が同定できれば、発症前診断への応用やリスクに応じた個別化医療への展開が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究では、apelinとその受容体APJの発現が重症妊娠高血圧腎症で低下していることをmRNAとタンパク質レベルで示した。重症妊娠高血圧腎症では、妊娠初期の胎盤形成時の脱落膜へのextravillous trophoblastの侵入不全があり、らせん動脈血管壁細胞の置換がうまくいかず、血管径が狭小化していることが病態の原因であるという説が一般的になっている。apelin-APJシステムの作用として血管新生を促進することが知られているが、本研究では、妊娠初期の胎盤で豊富に発現し、特にAPJがextravillous trophoblastで細胞膜に強く発現していることを示したが、このデータはapelin-APJシステムがextravillous trophoblastの侵入や血管の変化に関与している可能性を強く示唆する。また、その発現が低下することが重症妊娠高血圧腎症の病態を引き起こすという、これまでにない新しい仮説を提唱した本論文は、この分野の進歩に大きく貢献すると考えられ、学位授与に値すると判断した。