氏　　名	宮　﨑　　純
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲 第 1145 号
学位授与の日付	平成29年10月17日
学位論文題名	Increased levels of soluble corin in pre-eclampsia and fetal growth restriction 「妊娠高血圧腎症および胎児発育不全における母体血中corinについての検討」 Placenta　48:20-25,2016.12
指導教授	倉　橋　浩　樹
論文審査委員	主査　教授　尾　崎　行　男
	副査　教授　湯　澤　由紀夫
	教授　藤　井　多久磨

論文内容の要旨

【緒言】

妊娠高血圧腎症は重篤な周産期疾患の一つとして知られているが、発症前診断法や有効な治療法は確立されていない。また、胎児発育不全は、妊娠高血圧腎症と同様の胎盤形成不全や胎児機能不全を生じる類縁疾患であるが、発症機序や妊娠高血圧腎症との関係については不明な点も多い。一方、心臓から分泌されるナトリウム利尿ペプチドは、心機能や循環動態の指標として広く応用されているが、近年、その代謝酵素であるcorinが同定され、妊娠高血圧腎症との関連が注目されている。

【目的】

ナトリウム利尿ペプチドの代謝酵素であるcorinは、心不全や高血圧患者の病態に関与することが近年明らかになっているが、妊娠時の血中動態や子宮局所での発現、また妊娠高血圧腎症及び子宮内胎児発育不全における発現については十分な検討がなされていない。そこで本研究では、重症妊娠高血圧腎症妊婦、胎児発育不全妊婦及び正常妊婦の母体血中corin濃度及び胎盤局所におけるcorinの発現を解析し、両疾患との関連を明らかにすることを目的とした。

【対象及び方法】

施設内倫理委員会の承認を得た後に、研究内容に同意の得られた重症妊娠高血圧腎症妊婦(以下PE群)36例、高血圧を伴わない胎児発育不全妊婦(以下FGR群)20例、正常妊婦(以下NP群)を対象とし、全例帝王切開時に血液及び胎盤の一部を採取した。はじめに、ELISA法により母体血中corin濃度について各群間の比較を行い(一元配置分散分析、Mann-Whitney's U test)、血圧や胎児・胎盤発育との相関についても検討(スピアマンの順位相関係数)した。次に、胎盤におけるcorinの発現を定量RT-PCR法により比較(一元配置分散分析、Mann-Whitney's U test)するとともに、免疫組織化学的検討により胎盤局所におけるシグナルの局在や強度について検討した。

【結果】

母体血中corin濃度は、PE群:2.97±1.07 ng/mL、FGR群:2.73±0.85 ng/mL、NP群2.20±0.79 ng/mLで、NP群と比較しPE群及びFGR群において有意に高値を示した($p<0.05$)。また、血中corin濃度は、収縮期かつ拡張期血圧と有意な正の相関を認めるとともに(各$r=0.426$、$p<0.05$、$r=0.392$、$p<0.05$)、胎児発育かつ胎盤重量と有意な負の相関を認めることが明らかになった(各$r=-0.291$、$p<0.05$、$r=-0.326$、$p<0.05$)。さらにPE群においては、重症とされる早発型においてより増加することも確認された。一方、胎盤におけるcorin発現は、mRNAレベルでは各群間で有意差を認めなかったが、免疫組織化学的検討によるcorinの発現は、脱落膜のextra villous trophoblastで、NP群と比較しPE群及びFGR群において増強していた。

【考察】

今回の検討で、PE群とFGR群の両者において母体血中corin濃度が上昇していることが初めて明らかになった。また、胎児発育不全妊婦においても母体血中corin濃度が上昇したことより、循環動態の変化に応じた発現の変化だけではなく、胎盤局所の病態にcorinが関与し、母体血中レベルの上昇として反映されていることが示唆された。さらに、脱落膜のextra villous trophoblastにおいてcorin発現が特異的に増強していたことより、trophoblastの浸潤やそれに続く胎盤形成に深く関与している可能性が考えられた。以上の結果より、妊娠母体におけるcorinはナトリウム利尿ペプチドの調節作用のみならず、胎盤や胎児発育にも関与することが示されたが、その分子生物学的作用についてはin vitroな実験を含めた今後の検討が必要と思われた。

【結語】

Corinは胎盤形成に関わる生物学的機能を有し、妊娠高血圧腎症及び胎児発育不全の発症機序に関与している可能性が示されるとともに、新たな血清診断マーカーとしての応用が期待される。

論文審査結果の要旨

Corinの生物学的機能に関する従来の報告から、①corinの欠乏や活性低下はANPを減少させ高血圧や心不全を引き起こすこと、②ヒトの妊娠子宮においてcorin及びANPが胎盤形成に重要なtrophoblastの浸潤と子宮らせん動脈のリモデリングに必要であることが報告さていた。本研究では、「妊娠高血圧腎症」と「母体高血圧を伴わない胎児発育不全」の妊婦を対象とした検討を行い、その両者において妊娠母体血中corinが正常妊婦と比較し有意に増加することを初めて明らかにした。また、胎盤局所における脱落膜のextra villous trophoblastでその発現が増強していることから、胎盤局所におけるcorinの増加が母体血中レベルに反映するとともに、血圧や胎児・胎盤などの臨床所見と相関することも確認された。さらに、妊娠高血圧腎症と胎児発育不全の両疾患において、胎盤局所のtrophoblastとcorinの発現が関連していたことより、その共通の病態である胎盤形成障害の発生機序にcorinが関与する可能性が示唆された。これらの結果は、妊娠高血圧腎症と胎児発育不全の妊娠母体におけるcorinの動態と生物学的機能に関する新たな知見を提供するものであり、両疾患の早期発見や新規治療法の開発に活用されることが期待される。以上より本論文は学位授与に値するものと判断した。