

氏名	伊藤真友子
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1181号
学位授与の日付	平成31年3月10日
学位論文題名	Potential role for NECTIN4 in the pathogenesis of pre-eclampsia: a molecular genetic study 「妊娠高血圧腎症の病因におけるNECTIN4の機能的役割」 BMC Medical Genetics 19:166,2018
指導教授	倉橋浩樹
論文審査委員	主査 教授 吉川哲史 副査 教授 藤井多久磨 教授 前田明

論文内容の要旨

【背景】

妊娠高血圧腎症は、妊娠初期の胎盤形成障害に基づく様々な因子により母体血圧上昇が生じると考えられているが、その病因は未だ明らかとなっていない。我々は重症妊娠高血圧腎症の胎盤における網羅的遺伝子発現プロファイル解析し、膜貫通型タンパク質の一つであるNECTIN4の有意な発現上昇を同定した。NECTINは、細胞接着因子の一つであり、シグナル伝達や免疫応答にも関与していることが知られているが、NECTIN4と妊娠高血圧腎症の関連についてはこれまで報告されていない。そこで本研究では、妊娠高血圧腎症におけるNECTIN4の関与について、胎盤および胎盤トロホプラスト細胞モデルを用いて解析を行った。

【方法】

倫理委員会の承認および研究内容を説明し同意の得られた重症妊娠高血圧腎症妊婦(22例)および正常血圧妊婦(25例)より帝王切開時に胎盤の一部を採取した。RT-PCR法、ウェスタンブロット法にて、妊娠高血圧腎症胎盤におけるNECTIN4の発現を比較した。また、免疫染色法によりNECTIN4蛋白の局在や染色強度について検討した。さらに、NECTIN4を過剰発現させた胎盤トロホプラスト細胞を作成し、マトリゲル浸潤アッセイおよび細胞傷害性免疫の指標であるNK細胞活性に与える影響について検討した。

【結果】

妊娠高血圧腎症胎盤と正常血圧胎盤の比較検討により、NECTIN4の転写産物が妊娠高血圧腎症胎盤で有意に増加していることが確認された($p < 0.0001$)。また、ウェスタンブロット法におけるNECTIN4蛋白は、2つのアイソフォームを示し、どちらのアイソフォームにおいても妊娠高血圧腎症胎盤では発現が増加していた($p < 0.05$)。免疫染色法においては、

胎盤中のsyncytiotrophoblastおよびcytotrophoblast cellとともに脱落膜中のextravillous trophoblast cellにNECTIN4が局在し、そのうち妊娠高血圧腎症胎盤ではsyncytiotrophoblastおよびextravillous trophoblast cellで染色強度の増強が確認された。一方、NECTIN4を過剰発現させた胎盤トロホプラスト細胞における検討では、浸潤能に増減は示さなかったが、NK細胞活性を有意に誘導することが確認された($p < 0.001$)。

【結論】

今回の検討により、妊娠高血圧腎症においてNECTIN4の発現が胎盤におけるsyncytiotrophoblastおよびextravillous trophoblast cellで増加していることが確認された。妊娠高血圧腎症は妊娠初期の胎盤形成不全が原因で発症すると考えられているが、胎盤絨毛の最外層で胎児循環に接するsyncytiotrophoblast cellや、母体脱落膜中に侵入するextravillous trophoblast cellで発現が増加していたことから、NECTIN4がtrophoblast cellの侵入やそれに続く子宮らせん動脈のリモデリング(胎盤形成)に関与している可能性が示唆された。また、NECTIN4を過剰発現させた胎盤細胞モデルにおいてNK細胞の活性化を誘導したことから、妊娠初期の異常な免疫応答による胎盤形成障害が、妊娠高血圧腎症の発症要因の一つになり得ると考えられた。

論文審査結果の要旨

妊娠高血圧腎症は、妊娠初期の胎盤形成障害に関連する様々な因子により母体の血圧上昇が生じ発症すると考えられているが、その病因は未だ明らかとなっていない。本研究では、重症妊娠高血圧腎症の胎盤を用いた網羅的遺伝子発現プロファイル解析で重要性が示唆されたNECTIN4遺伝子について、胎盤および胎盤トロホプラスト細胞モデルを用いてその役割を解明した。その結果、妊娠高血圧腎症患者胎盤の合胞体性栄養膜細胞(syncytiotrophoblast)および絨毛外栄養膜細胞(extravillous trophoblast cell)でNECTIN4遺伝子発現が増加していることが確認された。この結果は、NECTIN4タンパク質がトロホプラスト細胞の侵入や、それに続く子宮らせん動脈のリモデリング(胎盤形成)に関与している可能性を示唆する重要な知見である。また、NECTIN4を過剰発現させた胎盤細胞モデル実験でナチュラルキラー(NK)細胞の活性化が確認されたことから、妊娠初期の異常な免疫応答による胎盤形成障害が妊娠高血圧腎症の発症要因の一つになることを示唆した。本研究は妊娠高血圧腎症の病態解明に関わる極めて重要な研究であり、今後の新規治療法開発にもつながる可能性が考えられる。審査委委員会での質疑応答も的確になされたことから、博士論文として十分に値すると判断した。