



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Augmentation of Leptin and Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha mRNAs in Preeclamptic Placenta(内容の要旨(Summary))
Author(s)	岩垣, 重紀
Report No.(Doctoral Degree)	博士 (医学) 甲 第566号
Issue Date	2004-03-25
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/14555

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本籍)	岩垣重紀(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第566号
学位授与日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Augmentation of Leptin and Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha mRNAs in Preeclamptic Placenta
審査委員	(主査) 教授 玉舎輝彦 (副査) 教授 中島茂 教授 小澤修

論文内容の要旨

レプチンは脂肪細胞から産生され、視床下部に作用し摂食制限や体温調節、エネルギー消費をコントロールすることによりエネルギーバランスを保つのが主たる作用である。レプチンは異所性に胎盤の合胞体栄養細胞(syncytiotrophoblast)や血管内皮細胞でも産生されるが、この生物学的意義についてはよくわかっていない。一方、レプチンレセプターはlong formとスプライシングの相違から発生するshort formが少なくとも4種類知られているが、ヒトでは完全型のOB-RLと、細胞内および細胞膜ドメインを欠き分泌性蛋白質としてレプチンを中和するOB-RSが主たる発現型である。OB-RSは広く発現しているが、OB-RLは視床下部と胎盤に発現が限局している。最近になり、OB-RSは胎盤では栄養膜細胞層に発現していることが報告された。

レプチンは近年エネルギーバランスの調節作用のほか、ストレス関連ホルモンと考えられるようになった。しかし胎児胎盤循環のレプチン値は重症の妊娠中毒症にならないと上昇せず、ストレスの程度を計る手段としては、必ずしも良好なパラメーターとはいえない。今回我々は妊娠中毒症胎盤組織におけるレプチンとレプチンレセプターの発現を測定し、その生物学的意義について検討した。

[対象と方法]

16例の軽症の妊娠中毒症症例を対象とした。全ての患者からインフォームドコンセントを得た上で、胎盤組織を採取した。16例全ての症例で帝王切開が行われ、分娩後速やかに胎盤組織を採取し、液体窒素中で凍結し測定まで-80°Cで保存した。分娩時に臍帯動脈より胎児血を採取、同時に母体の静脈血も採取した。組織からRNAを抽出しFirst-Strand cDNA synthesis kitを用いてcDNAを作成した。レプチン、HIF1 α 、OB-RL、OB-RSのmRNA発現量は、ベータアクチンと半定量的PCRを実施し、それぞれのPCR産物の濃度をバイオイメージにて測定した後、ベータアクチンのシグナル値で補正し発現量とした。データの解析はstudent's t testにより行った。

[結果]

母体血清中の平均レプチン値は正常コントロール群で92.0ng/ml、妊娠中毒症群で87.4ng/mlで、両者に有意差を認めなかった。胎児血中の平均レプチン値は正常妊娠群で7.8ng/ml、妊娠中毒症群で9.7ng/mlと妊娠中毒症群でわずかに高値を示したが、統計学的には有意差を認めなかった。しかし、これらの値を胎児体重で補正すると妊娠中毒症群で有意に高値を示した。(3.5ng/ml/kg v.s. 2.6ng/ml/kg : p<0.01)。

胎盤のレプチンおよびHIF1 α mRNAの発現量は、妊娠中毒症群において正常群よりも有意に高値を示した。

しかし、レプチンレセプターのOB-RSやOB-RLの発現レベルは両者間で有意な差を認めなかった。妊娠中毒症群では胎盤レプチンmRNAの発現量はHIF1 α mRNAの発現量と正の相関相関($r=0.76$, $p<0.01$)を認め、胎児体重とは負の相関相関($r=-0.734$, $p<0.01$)を認めた。

[考案]

本研究で妊娠中毒症では胎児胎盤循環のレプチン値に上昇は見られないものの、胎盤ではレプチンmRNA、HIF1- α mRNAの発現が増加していることを示した。妊娠中毒症胎盤のレプチンレセプターはOB-RL,OB-RSともに発現量は正常群と差は認めなかったが、局所的に増加したレプチンがautocrine/paracrineループを活性化している可能性がある。

妊娠中毒症胎盤では血管収縮により慢性的な低酸素状態にあるが、本研究で示されたHIF1 α mRNAの増加はこれを反映したものである。レプチンは血管新生因子としての生理作用を有すること、血管内皮細胞にはレプチンレセプターOB-RLの発現があることが知られているが、妊娠中毒症胎盤で産生が高進したレプチンは血管内皮に作用し血管新生が誘導され、低酸素に対する代償機構として機能している可能性が推察される。

論文審査の結果の要旨

申請者 岩垣重紀は、軽度妊娠中毒症胎盤のレプチン、レプチンレセプター、HIF1 α の発現量を検討し、妊娠中毒症ではHIF1 α 、レプチンの発現が増加していることを見出した。また、妊娠中毒症患者の胎児胎盤循環のレプチンレベルは見かけ上は上昇がないものの、胎児体重や胎盤重量で補正すると有意に増加しており、妊娠中毒症の病態にレプチンが何らかの関与をしている可能性を見出した。これらの事実は妊娠中毒症の発生機序や病態を知る上で興味ある現象と考えられ、産科病態研究に寄与するものと思われる。

[主論文公表誌]

Augmentation of Leptin and Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha mRNAs in Preeclamptic Placenta.

Gynecological Endocrinology. in Press