The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cell : a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia
Author(s)	沙仁吐雅
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54205
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【108】

氏　　名	沙　仁　吐　雅（サ　ルン　ト　ヤ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２３６７７　号
学位授与年月日	平成22年３月23日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cell : a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia. （ニコチンは血管内皮細胞からのインターロイキン－6の分泌を抑制する ～ニコチンの妊婦高血圧症候群の治療薬としての可能性～）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　木村　　正 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　奥山　明彦

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

妊娠高血圧症候群 (Preeclampsia) は、妊娠20週以降に起こる高血圧、尿蛋白を特徴とする疾患で妊娠合併症のなかでも頻度が高く全妊娠の 3-5% に出現し、母児・新生児死亡の主な原因となっている。現在、Preeclampsia の治療は分娩のみであり、薬物療法は存在しない。Preeclampsia の治療薬の開発は周産期医療における大きな課題である。Preeclampsia のリスクファクターはいくつか挙げられているが、一方、興味深いことに妊娠中の喫煙は Preeclampsia のリスクを下げることが多数の報告で確認されている。近年、タバコの主成分のひとつであるNicotine に強い抗炎症作用と血管内皮細胞増殖作用が報告された。そこで我々は Nicotine の抗炎症作用に注目し、血管内皮細胞における IL-6 の分泌に関して、母体血清と Nicotine の影響について調べた。

〔　方法ならびに成績　〕

正期産、正常産の妊婦よりインフォームドコンセントを用いて得られたヒト臍帯静脈血管内皮細胞：human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) を用いて、妊娠中の母体の血管内皮を再現して以下のような実験を行った。

最初は血管内皮細胞における IL-6 の分泌が母体血清 (0.5%) の存在に影響を受けるかどうかを ELISA を用いて検討した。その結果、血管内皮細胞において IL-6 の分泌は母体血清 (0.5%, n=5) によって有意に増加した ($P<0.05$) 。次に、HUVEC の増殖能に与える Nicotine（10^{-6} - 10^{-9}M）の影響を MTS assay を用いて調べた。結果、Nicotine は HUVEC の増殖を約 15% 促進した ($P<0.05$) 。 また、HUVEC における IL-6 の分泌に与える Nicotine (10^{-6} - 10^{-9}M) の影響については ELISA を用いて検討した。その結果、Nicotine（10^{-7} - 10^{-9}M）は HUVEC における IL-6 の分泌を約 30% 減少させた ($P<0.05$) 。Nicotine は喫煙者の血中に平均的に見られる濃度 (10^{-6} - 10^{-9}M) を用いた。また、最後に Nicotine (10^{-6} - 10^{-9}M) は HUVEC における NF-κB の活性化に与える影響につき ELISA を用いて検討した。その結果、Nicotine10^{-7} - 10^{-9}M は HUVEC における NF-κB 活性を約 20% 抑制した ($P<0.05$) 。

〔　総　　括　〕

妊娠高血圧症候群 (Preeclampsia) の病態については、母体の炎症反応 (正常妊娠よりも強い) や血管内皮障害が中心的役割をはたしていると考えられている。Nicotine には強い抗炎症作用と血管内皮細胞増殖作用が報告されている。我々の研究では、血管内皮細胞において IL-6 の分泌は母体血清により刺激され、また、Nicotine は NF-κB を抑制することによって、その分泌を抑制した。

Nicotine および、他の nAChR agonist はその抗炎症作用を通して Preeclampsia の治療薬になりうるかも知れない。

論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧症候群 (Preeclampsia）は、妊娠20週以降に起こる高血圧、蛋白尿を特徴とする疾患で妊娠合併症のなかでも頻度が高く全妊娠の 3-5% に出現し、母児・新生児死亡の主な原因となっている。Preeclampsia の病態については、母体の炎症反応 (正常妊娠よりも強い) や血管内皮障害が中心的役割をはたしていると考えられている。現在、Preeclampsia の治療は分娩のみであり、薬物療法は存在しない。Preeclampsia の治療薬の開発は周産期医療における大きな課題である。妊娠中の喫煙には様々な悪影響が知られているが、一方、興味深いことに妊娠中の喫煙は Preeclampsia のリスクを下げることが多数の報告で確認されている。近年、タバコの主成分のひとつである Nicotine に強い抗炎症作用と血管内皮細胞増殖作用が報告された。

本研究では、Nicotine の抗炎症作用に注目し、血管内皮細胞における炎症性サイトカインである、IL-6 の分泌に関して、母体血清と Nicotine の影響について調べた。その結果、血管内皮細胞において IL-6 の分泌は母体血清により刺激され、また、Nicotine は炎症性サイトカインを制御する転写因子 NF-κB の活性を阻害することによって、血管内皮細胞よりの IL-6 分泌を抑制した。Nicotine は Preeclampsia の病態である炎症を抑えることにより、その発症を抑制している可能性が示唆された。この研究は学位の授与に値すると考える。