



Title	Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model
Author(s)	熊澤, 恵一
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58199
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

【107】				
氏 名	くま 熊	さお 澤	けい 恵	いち 一
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）			
学 位 記 番 号	第 2 4 4 2 9 号			
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 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	Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model (ブラバスタチンはPlacental growth factor PGFを誘導し、妊娠高血圧症候群モデルマウスの症状を軽減する)			
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木村 正 (副査) 教 授 金田 安史 教 授 大藺 恵一			

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

妊娠高血圧腎症は妊娠を契機として高血圧、尿タンパクを発症する症候群であり、子宮内胎児発育遅延（IUGR）などを合併する。根本的治療法は、現在妊娠の終了しかない。今回我々は妊娠高血圧腎症のモデルマウスの作成および、その治療方法を開発することを目的とした。

[方法ならびに成績]

① 妊娠高血圧腎症の発症群は発症前にsoluble VEGF receptor1(sFLT1)が正常群に比して高いこと、ラットの全身へのsFLT1過剰投与により高血圧、尿タンパクを生じることとも報告されている。（JCI2003）

さらに胎盤の娩出とともに、妊娠高血圧腎症が著名に改善することにより、胎盤がkey organであることも以前より言われてきた。

今回、我々はレンチウイルスベクターを用いた胎盤特異的遺伝子発現方法(Nat.Biotech)を用いて sFLT1を過剰発現を行った。このマウスは1) 血圧上昇(E16.5より)、2) 尿タンパク増加(E18.5)を認め、妊娠高血圧腎症のモデルマウスを作成できた。さらに、胎盤娩出後はヒトの場合と同様に上記症状の著名な改善を認めた。また、このマウスは胎児の低成長も認め（体重約15%減）ヒトのIUGRも模倣している。我々の開発したマウスは病態の研究、治療方法の開発に適していると言える。

② 上記マウスを用いて、治療方法の開発を行った。

妊娠高血圧腎症の背景には血管内皮障害が指摘されている。この点に注目し、現在使用されている薬剤の中で、スタチン（HMG-CoA reductase inhibitor）に注目した。スタチンは本来は高コレステロール血症の治療薬として開発されたが、現在では血管に対しての多面的な作用が報告され続けている。

今回、上述のマウスにE7.5、10.5、13.5、16.5よりE18.5までプラバスタチン $5\mu\text{g/day}$ を腹腔内投与した。前2者は血圧の上昇、尿タンパクの上昇を予防することができた。（後2者は予防できず。）

このマウスの血漿を用いてELISAを行ったところ、スタチン投与群でplacental growth factor (PlGF, PGF) の優位な上昇を認めた。この実験に先立ち①と同時にレンチウイルスベクターを用いてsFLT1とPlGFを共過剰発現させたマウスにおいて、sFLT1のみの場合と比し、血圧上昇の抑制を認めることが分かっていた。スタチンの投与によるPlGFの上昇は共過剰発現実験で症状を抑制できるレベルになっていた。

〔 総 括 〕

今回、我々はレンチウイルスベクターを用いた胎盤特異的遺伝子過剰発現方法により、ヒトでの状態をよく反映した妊娠高血圧腎症のモデルマウスを作成できた。さらにこのマウスにスタチン投与したところ、症状の予防ができた。

論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧症候群は妊娠20週以降、高血圧、尿タンパクによって診断される。全妊娠の5～7%と頻度が高いが、有効な治療法はない。その原因の一つとして、適切なモデルマウスがないため、治療法の開発が遅れている面もある。

今回、熊澤恵一は胎盤特異的にhuman sFLT1を過剰発現させることによって、ヒトの妊娠高血圧症候群を良く模倣したモデルマウスを作製した。本モデルは妊娠後期に高血圧、尿タンパクを示しかつ分娩後にこれらの症状が改善していた。また、妊娠高血圧症候群に良く随伴することが知られている胎盤機能不全、及び子宮内胎児発育遅延も認めた。

さらに、熊澤はこのマウスを用いて治療法の開発を試みた。候補としてPlacental growth factor (PGF) 及び、pravastatinを選択した。発症前の投与により両者とも前述のモデルマウスの症状を改善した。pravastatin投与群では母体血中のPGF濃度が上昇していたことから、pravastratinはPGF産生を促し、妊娠高血圧症候群の症状を改善したと考えられる。

上記研究は、産婦人科医療に大きく貢献する事が考えられ、学位に値するものと考えられる。