

Title	Novel biomarker profiles in experimental aged maternal mice with hypertensive disorders of pregnancy
Author(s)	古谷, 毅一郎
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70687
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 古谷 毅一郎

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 木 村 正
	副 査	大阪大学教授 金 田 安 史
	副 査	大阪大学教授 瀧 原 至 子

論文審査の結果の要旨

申請者は、ハイリスク妊娠である高齢妊娠（AMA）とその合併症である妊娠高血圧症候群（HDP）に対し、AMAモデルマウスを作成し基礎研究を行った。AMAモデルマウスはヒトAMAと同様の表現型を呈し、妊娠高血圧症候群症状を合併することが確認された。HDP関連因子であるsFlt-1値は、HDP合併にもかかわらずAMAモデルマウスでは若年個体よりも低値であった。ヒトHDP患者血清での検討でもAMA患者ではin vivoと同様の動態を呈した。これらの結果は、sFlt-1の基準値が患者年齢によって異なる可能性を示唆しており、従来知見に一石を投じるものである。ハイリスク妊娠にもかかわらずこれまで基礎的知見に乏しかったAMA研究においても大きな一歩と言える。本研究はHypertension Research誌に掲載をアクセプトされ、その重要性を評価されている。以上の結果から、本研究は博士（医学）の学位授与に値するものである。

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	古谷 毅一郎
論文題名 Title	Novel biomarker profiles in experimental aged maternal mice with hypertensive disorders of pregnancy (高齢妊娠モデルマウスにおける妊娠高血圧症候群関連バイオマーカーの新たな動態)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>近年、女性の社会進出に伴う晩婚化や生殖医療の発達によって高齢妊娠 (Advanced Maternal Age: AMA) が増加している。AMAは母児に多様な合併症をきたす。特に、妊娠高血圧症候群 (Hypertensive Disorders of Pregnancy: HDP) は加齢と共に合併頻度が増加し、母児の生命を脅かす重篤な合併症である。これまでAMAに関する基礎研究は極めて乏しく、モデルマウスを用いた基礎研究は報告がない。今回、我々は加齢マウスを自然妊娠させたAMAモデルマウスを作成し、AMAとHDP合併の関係を焦点に研究を行った。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>生後6か月齢以上の高齢妊娠マウスを高齢妊娠 (AMA) モデルマウス、生後8-13週齢の若年妊娠マウスをコントロールマウスとして表現型の検討を行った。AMAモデルマウスではコントロール群と比べ肥満傾向・内臓脂肪増加・妊娠数の低下・胎仔重量低下・子宮内胎仔死亡率増加などヒトAMAと同様の特徴を呈した。</p> <p>次に、AMAモデルマウスで妊娠前～分娩後まで経時的に血圧測定を行ったところ、AMAモデルマウスは妊娠後期に血圧上昇をきたし、分娩と共に正常化した。この現象からAMAモデルマウスはヒト高齢妊婦と同様、HDPの合併が示唆された。</p> <p>HDPの病因はとして段階的な胎盤機能低下を背景に生じる「Two Step Theory」が提唱されている。第1段階では妊娠初期に様々な要因を契機に胎盤形成不全が生じる。第2段階では異常胎盤での胎盤血流減少・低酸素状態が妊娠と共に進行し、これに伴い抗血管新生因子soluble VEGF receptor-1 (sFlt-1) 産生が増加する。sFlt-1は血管新生因子であるVEGF, PlGFを阻害し、らせん動脈のリモデリング障害・母体全身の血管内皮を障害することで血圧上昇・蛋白尿などHDP特有の症状を引き起こす。胎盤機能低下を反映するPlGFの低下とsFlt-1の増加はHDPの関連バイオマーカーとして知られている。</p> <p>AMAモデルマウスの血清中sFlt-1, PlGF値をELISAで測定したところ、PlGF値は胎生(E) 16.5, E18.5で有意に低下したが、予想に反し、E16.5, E18.5のsFlt-1値は同時期にHDPを合併していたにも関わらず若年マウスと比べ有意に低下した。胎盤機能低下を反映するPlGF低下と妊娠後期の血圧上昇・分娩後正常化というHDP様所見がある一方で、sFlt-1値が若年個体よりも有意に低い結果となった。次にヒトAMAにおけるこれらの動態を検討した。当院で分娩したHDP合併のヒトAMA患者・若年患者血清でsFlt-1値を測定の結果、<i>in vivo</i>の結果と同様、AMA患者のsFlt-1値が若年患者よりも有意に低下していた。これらの結果から、高齢個体ではHDPを合併しても、従来のHDP関連バイオマーカーであるsFlt-1値は若年個体よりも有意に低くなることが示唆された。我々はこの原因について、血管及び組織の老化に着目した。胎盤・内臓脂肪における加齢マーカーのp53発現をRT-PCRで検討の結果、妊娠後期に若年妊娠マウスと比べ有意に発現が増加していた。</p> <p>最後に、低sFlt-1値にも関わらず高血圧を呈する原因を<i>in vitro</i>で検討した。ヒト胎盤由来細胞株のHTR-8/SVneo細胞に人為的加齢条件である過酸化水素水 (H₂O₂) を0~200 μM添加し、各H₂O₂添加濃度別に細胞培養液中の血管拡張物質であるNOを測定したところ、加齢条件が高度 (H₂O₂が高濃度) になるに従い、NO値が有意に低下した。また加齢条件を加えた細胞をRT-PCRしたところ、<i>sflt-1</i>発現が加齢条件高度の細胞では極端に低下した。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>AMAモデルマウスはヒトAMAの特徴を模倣し、妊娠後期にHDPを合併することが示唆された。マウスでもヒトでも高齢個体ではHDPを合併しても従来とは異なるHDP関連バイオマーカーの動態を呈することが示唆された。AMAでは血管拡張物質であるNOの低下や胎盤・血管・組織の老化など、若年個体と比べ血圧が上昇しやすい状態にあることが、若年個体とは異なるバイオマーカーの動態に関与している可能性が示唆された。</p>	