

MW-10-1 GABA A 受容体応答は妊娠高血圧腎症の病態に関与する京都大¹, 順天堂大²川崎 薫¹, 近藤英治¹, 千草義継¹, 高井浩志¹, 宇治田麻里¹, 清川 晶¹, 西村史朋¹, 最上晴太¹, 竹田 省², 小西郁生¹

【目的】我々はこれまでに妊娠高血圧腎症 (preeclampsia: PE) に関する複数の遺伝子発現データの統合的解析を行い, PE に特異的な pathway の1つとして Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor pathway を抽出した. 抑制性神経伝達物質である GABA の受容体は胎盤で発現していることが報告されているがその作用は明らかでない. 本研究は, GABA 受容体応答の PE の病態への関与を明らかにすることを目的とした. 【方法】患者の同意を得て採取した PE と対照の胎盤での GABA receptor $\alpha 3$ subunit (GABRA3) 遺伝子の発現を定量 PCR にて検証した. TCL1 細胞 (ヒト不死化絨毛細胞株) を用い, 低酸素条件 (O_2 : 1%) 下の GABRA3 の発現を検討した. TCL1 細胞に Muscimol (GABA A receptor agonist) を添加後に H_2O_2 を添加, 活性酸素種の産生をフローサイトメトリーにより測定した. TCL1 細胞に Muscimol を添加, $TNF\alpha$ 刺激による核内 NF- κB 量を Western blotting にて検討した. 【成績】mRNA GABRA3 の発現は PE 胎盤で低下していた ($p < 0.01$). TCL1 細胞では GABRA3 の発現は低酸素条件にて低下した ($p < 0.01$). また Muscimol により GABA A 受容体が活性化すると H_2O_2 に由来する活性酸素種は増加し ($p < 0.05$), $TNF\alpha$ に誘導された核内 NF- κB 量が増加した. 【結論】絨毛細胞では GABA A 受容体を介した GABA シグナルの活性化により活性酸素種が増加, また核内 NF- κB の増加により炎症が惹起される可能性が示唆された. PE 胎盤が置かれている低酸素状態は絨毛における GABA A 受容体の発現を減少させて GABA シグナルを抑制し, 絨毛を酸化ストレスや炎症から防御するという可能性がある.

MW-10-2 重症妊娠高血圧腎症における胎盤および母体血中の HtrA4 発現に関する検討藤田保健衛生大¹, 藤田保健衛生大周産期医学², 藤田保健衛生大総合医科学研究所分子遺伝学研究部門³宮崎 純¹, 西澤春紀¹, 宮村浩徳¹, 南 元人¹, 関谷隆夫², 倉橋浩樹³, 藤井多久磨¹

【目的】これまで我々は, High temperature requirement A (HtrA) ファミリーに関する胎盤機能への関与について報告してきた. 本学会では, 妊娠高血圧腎症の胎盤における HtrA4 の発現とともに母体血中レベルについて解析することを目的とした. 【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 (PE 群, 38 例) および正常血圧妊婦 (NP 群, 40 例) より帝王切開時に血液および胎盤の一部を採取した. 胎盤における HtrA4 の発現を, 定量 RT-PCR およびウェスタンブロット法により比較するとともに, 母体血中濃度を ELISA にて測定し両群を比較検討した. 【成績】胎盤における HtrA4 発現は, mRNA および蛋白レベルにおいても PE 群で有意に増加することが示された ($P < 0.001$). また, 母体血中における HtrA4 蛋白濃度は, 胎盤における発現と同様に PE 群で有意な増加を認めた. さらに, 母体血中 HtrA4 蛋白濃度は出生児体重および胎盤重量と有意な負の相関が認められた (各 $r = -0.562$, $P < 0.001$, $r = -0.625$, $P < 0.001$). 【結論】重症妊娠高血圧腎症妊婦において HtrA4 発現は, 胎盤および血中レベルで増加していた. また, HtrA4 発現は出生児体重や胎盤重量と相関を示すことより, 重症度を反映する可能性が示唆された. HtrA4 は妊娠高血圧症候群の病態を反映する新たな血清診断マーカーの候補と考えられる.

MW-10-3 ラット妊娠高血圧腎症モデルにおける分子状水素の治療的効果の検討

名古屋大

牛田貴文, 眞野由紀雄, 津田弘之, 炭竈誠二, 小谷友美, 吉川史隆

【目的】近年分子状水素は抗酸化剤として注目され, 多くの酸化ストレスに起因する疾患モデルにおいて有用性が報告されている. 妊娠高血圧症候群は酸化ストレスとの関連性が報告されており, 今回我々はラット妊娠高血圧腎症 (PE) モデルを作成し, 経母体的分子状水素投与による治療的効果を検討した. 【方法】本検討は所属機関の動物実験委員会の承認を得て行った. ラット妊娠 14 日目に腹部大動脈, 両側子宮動脈をクリップし子宮還流圧を減少させ, PE モデル (reduced uterine perfusion pressure: RUPP) を作成した. 妊娠 14 日目に sham operation を行った sham 群, RUPP 群, 妊娠 12 日から飽和水素水 (HW) を自由飲水させ, 妊娠 14 日目に RUPP を行った RUPP+HW 群の 3 群で検討した. 妊娠 18 日目に 24 時間蓄尿し尿蛋白を測定し, 妊娠 19 日目に頸動脈から平均血圧を測定後, 胎仔・胎盤重量, 胎仔数, 流産率を測定した. 血漿 sFlt-1 値を測定し, 酸化ストレスマーカーである 8OHdG の胎盤染色所見を検討した. 【成績】sham 群と比較し RUPP 群では血圧, 流産率は有意に上昇を認め, 胎仔・胎盤重量, 胎仔数は有意に減少した. RUPP+HW 群ではそれぞれ改善を認め, 妊娠高血圧腎症及び子宮内胎児発育不全が改善した. 母体血漿中の sFlt-1 値は RUPP 群で有意に上昇し, HW 投与で改善を認めた. また胎盤 8OHdG 免疫染色では, RUPP 群で陽性細胞が有意に上昇したが, HW 投与により減少を認め胎盤における酸化ストレスの改善を認めた. 【結論】ラット妊娠高血圧症候群モデルにおいて経母体的分子状水素投与により妊娠高血圧腎症及び母体合併症・新生児所見が改善した. 今後妊娠高血圧腎症に対して分子状水素が新たな治療方法となりうることを示唆された.