Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

日本妊娠中毒症学会雑誌　第2巻，121-122頁，1994年.

妊娠中毒症における抗血管内皮細胞抗体陽性血清の血管内皮細胞Endothelin 1産生に対する影響

Effect of anti-endothelial cell antibody for endothelin 1 production of cultured vascular endothelial cell in preeclampsia

帝京大学医学部産科婦人科
下司有美　山本樹生　笹森幸文　森 宏之
Dept.of Obstet,Gynecol.Teikyo Univ.School of Medicine
Yumi GESHI,Tatsuo YAMAMOTO,Yukifumi SASAMORI,Hiroyuki MORI

［目的］妊娠中毒症では、血管内皮細胞障害を基本とした病態が重要な役割を果たしている。この血管内皮細胞障害の存在の証明は、種々の方法でなされてきた。以前、我々は血管内皮細胞に対する自己抗体の１つとして考えられている抗血管内皮細胞抗体の存在と血管内皮細胞障害性を検討した。また、高血圧重症例で抗血管内皮細胞抗体が高頻度に出現することも報告した[1]。一方、 Endothelin-1(ET-1) は血管内皮細胞より産生される強力な血管収縮物質であり、各種高血圧に関して研究されてきた。
今回は、この抗血管内皮細胞抗体が血管内皮細胞に及ぼす機能的変化を検討するために、ET-1に注目し、妊娠中毒症患者の血漿中の ET- 1のレベルと、血管内皮細胞培養系における抗血管内皮細胞抗体陽性血清のET 1産生に及ぼす影響について検討した。

［対象と方法］健康非妊婦人：10 例、妊娠末期正常妊婦：10 例、純型妊娠中毒症：20 例（抗血管内皮細胞抗体陽性：10例　陰性：10例）抗血管内皮細胞抗体は、ヒト臍帯血管内皮細胞培養系を用いてRappaport(1990)ら変法によるELISA 法にてIgG,IgM 抗体を検討した[2]。
Endothelin 1測定は、血漿 1ml より Sep-pak カートリッヂ(Milipore Co.) で ET-1 を抽出後 IBL社の ET-1 ELISA キットにて測定した[3]。
培養上清中のET-1は、IBL社の ET-1 ELISA ｷｯﾄにて測定した。各wellの細胞の蛋白量測定は、BCA 法で測定した。血管内皮細胞に対する抗血管内皮細胞抗体の影響は、培養した血管内皮細胞がconfluenceの状態となった時、MCD131の無血清倍地に10%患者血清を添加し18hr培養後、その上清中のET-1 濃度を測定した。

［成績］血漿中のET-1 濃度は、妊娠末期正常妊婦では 7.58±3.69 pg/ml 妊娠中毒症では14.16±4.06 pg/mlとなり妊娠中毒症で有意に高値を示した ($p<0.01$) (Fig1)。　患者血清添加による血管内皮細胞培養上清中の ET-1 濃度変化は、妊娠血清添加で5.99±3.31pg/μg protein非妊婦血清では 1.75±0.96 pg/μg proteinとなり、妊娠血清で有意に高値を示した。妊娠末期正常妊婦と比較して妊娠中毒症 8.61±8.00 pg/μg protein では高値を示したが有意差はなかった (Fig2)。 妊娠中毒症で抗血管内皮細胞抗体陽性血清例では 11.47±7.26 pg/μg protein, 陰性血清例では6.47±7.26 pg/μg protein となり抗体陽性血清例で有意に高値を示した ($p<0.01$)(Fig3)。

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

［考察］血管内皮細胞から主に産生される昇圧物質の１つであるET-1 を母体末梢血で測定した結果，妊娠中毒症では、正常妊婦よりも高値を示した[4]。この原因を検討するため、血管内支細胞培養系における ET-1産生に対する血清の影響を検討したが、妊娠中毒症血清添加では妊娠末期正常妊婦と比較して高値を示したが有意差はなかった。これらの結果は Novaらの報告と一致している。しかし、抗血管内皮細胞抗本陽性血清例では、陰性血清例と比較して有意に高値を示した。(p＜0.01) 以前我々は、抗血管内皮細胞抗体陽性血清例では、細胞障害性が陰性血清例と比較して増加していることを報告した[1]。内皮細胞培養系での ET-1の増加が内皮細胞の増殖過程で生ずるので、ET-1の増加は内皮細胞破壊に伴う増殖過程での産生増加が関連している可能性がある。一方、TGF-βなどのサイトカインは、細胞を破壊することなくET-1の産生を亢進させる。抗血管内皮細胞抗体の作用にもこのようなメカニズムがある可能性がある。今回の結果より妊娠中毒症末梢血中のET-1産生の一つとして、抗血管内皮細胞抗体の影響が推察された。そのメカニズムに関しては今後検討が必要と思われる。

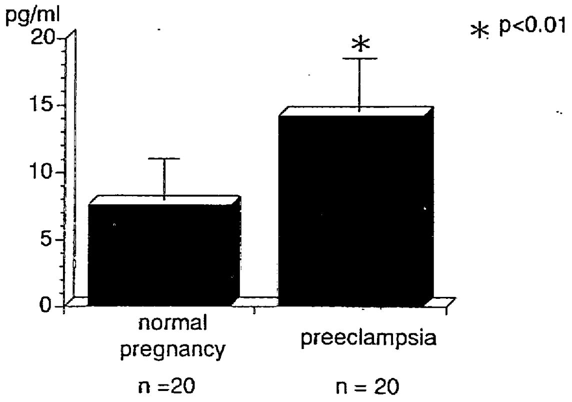
文献

1) 山本樹生他
妊娠中毒症学会雑誌：1：39-40,1993

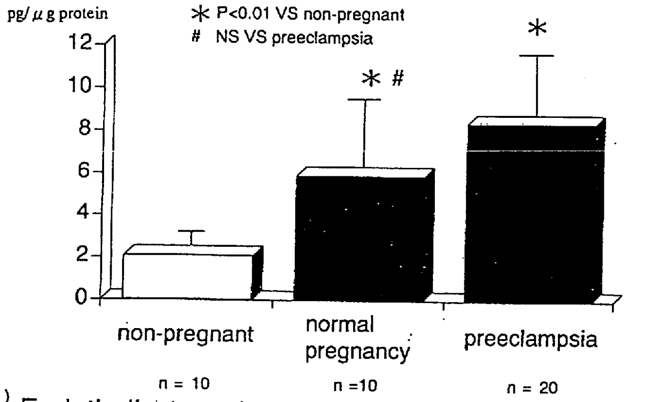
2) Rappaport V et al: Am J.Obstet.Gynecol. 162:138-146.1990.

3) Nova A at al :Am J.Obstet.Gynecol.165: 724-727.1991.

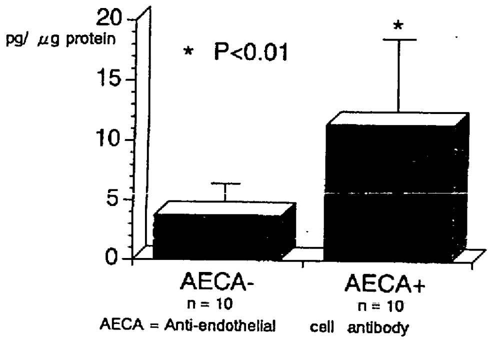
4) TAYLOR R et al:J.Clin.Endo.and Metab 71,:1675-77.1990.



(Fig1) Plasma Endothelin 1 levels in Preeclampsia and Normal pregnancy



(Fig2) Endothelin 1 production of Endothelial cell cultured with preeclamptic,pregnant and non-pregnant sera



(Fig3) Endothelin 1 production of Endothelial cell cultured with Anti-endothelial cell antibody negative and positive sera

NII-Electronic Library Service