

妊娠中毒症におけるUmbilical Endothelial CellのMMP産生能とHypoxiaにより誘導されるVEGFおよびMMPの発現

Umbilical Endothelial Cell Production of Matrix Metalloproteinase: Effects of Preeclamptic Origin and Hypoxia.

愛知医科大学医学部産婦人科
平竹貫二, 成宮尚男, 松下 聡, 嶋津光真, 山田英史, 藪下廣光, 野口昌良, 中西正美

Department of Obstetrics & Gynecology, Aichi Medical University
Kanji HIRATAKE, Hisao NARUMIYA, Satoshi MATSUSHITA, Mitsuma SHIMAZU, Hidefumi YAMADA,
Hiromitsu YABUSHITA, Masayoshi NOGUCHI and Masami NAKANISHI

<目的>

近年、妊娠中毒症の病態形成について血管内皮細胞の機能障害が注目され、全身の血管内皮障害を中心病態とした循環適応不全症候群であると理解されつつある。Vasucular Endothelial Growth Factor (VEGF) は血管内皮細胞に特異的に働く増殖因子の一つであり、妊娠中毒症患者において血清中のVEGFの産生が亢進し、またVEGF産生増加がHypoxiaと関連するという報告がある。我々はこれまでに妊娠中毒症患者においてMatrix Metalloproteinase-2 (MMP-2)の産生が亢進し、VEGFによりMMP-2が誘導されることを報告している¹⁾。本研究は、①胎盤機能障害に基付く局所のHypoxiaがVEGFにより誘導されるMMPの産生を亢進する。②よって、妊娠中毒症患者では健常妊婦に比べ血管内皮細胞より分泌されるMMP levelが高値を示す。以上の仮説を設定し、血管内皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cell; HUVEC)を用いてHypoxiaにより誘導されるVEGF、MMPの発現について検討した。

<方法>

健常妊婦および妊娠中毒症患者から得た血管内皮細胞 (Normal-HUVEC; n=5, Preeclamptic-HUVEC; n=3)に終濃度、5ng/ml VEGF および0.5 μg/ml anti-human VEGF antibodyをそれぞれ添加した細胞と未処理細胞を用い、さ

らにNormal-HUVEC (n=3)をhypoxic environment (2% oxygen)で培養し、培養上清中のMMP-2, MMP-9の発現をzymographyで、VEGFの発現をwestern blotで分析した。

<結果>

- 1) HypoxiaによりN-HUVECから産生されたMMP-2 および MMP-9は有意に増加した (figure 1. 2.)。
- 2) MMP-2およびMMP-9の産生はN-HUVECに比べPE-HUVECで有意の高値を示した (figure 1. 2.)。
- 3) HypoxiaによりN-HUVECから誘導されたVEGFの産生は亢進した (figure 3.)。
- 4) VEGFの産生はN-HUVECに比べPE-HUVECで有意の高値を示した (figure 3.)。
- 5) anti VEGF antibodyの添加により、MMP-2の産生は抑制された (figure 4.)。

<考察>

妊娠中毒症は血管攣縮と血管内皮障害及びそれらに基づく臓器障害であると認識されつつあるが、その病態の発症機序については未だに明らかではない。今回のわれわれの検討より以下の結論を得た。HypoxiaによりVEGFおよびVEGFに誘導されたMMPの産生が血管新生と血管透過性を亢進し、血管内皮障害を促進する。したがってVEGF-VEGF receptor、MMP-

MMP receptor formation をブロックすることにより妊娠中毒症の進展を制御しうる可能性が期待できる。

<文献>

1) Hisao NARUMIYA, S.T.Davidge: Elevated Matrix Metalloprotease-2 in Plasma: A Possible Role for Vascular Endothelial Growth Factor. J. Soc Gynecol Invest. 1999; 6(1): 122A

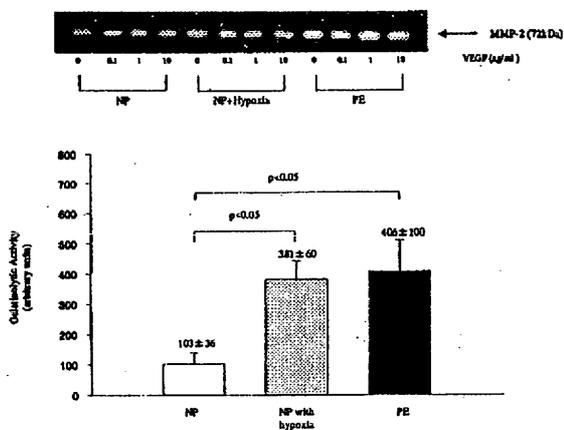


Figure 1: MMP-2

PE-HUVEC release significantly larger amounts of MMP-2 than N-HUVEC. Hypoxia increases release of MMP-2 from N-HUVEC to levels released spontaneously by PE-HUVEC.

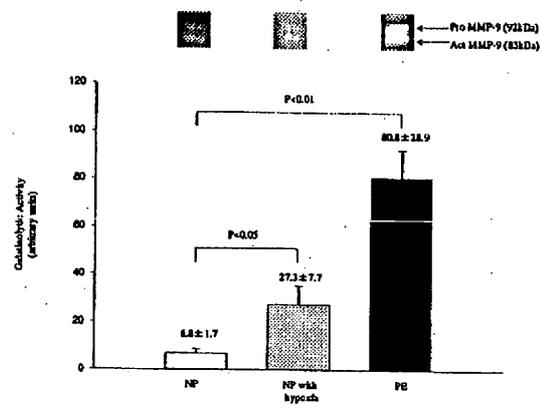


Figure 2: MMP-9

PE-HUVEC release significantly larger amounts of MMP-9 than N-HUVEC. Hypoxia increases release of MMP-9 from N-HUVEC, but not to the spontaneous levels observed from PE-HUVEC.

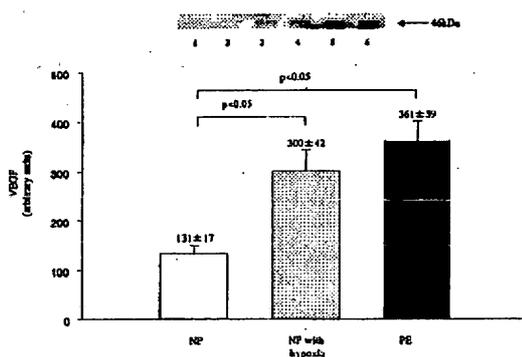


Figure 3: VEGF

Release of VEGF was significantly greater from PE-HUVEC compared to N-HUVEC. Hypoxia increases N-HUVEC release of VEGF to spontaneous levels released by PE-HUVEC.

Lane 1-2: N-HUVEC
Lane 3-4: N-HUVEC with hypoxia
Lane 5-6: PE-HUVEC

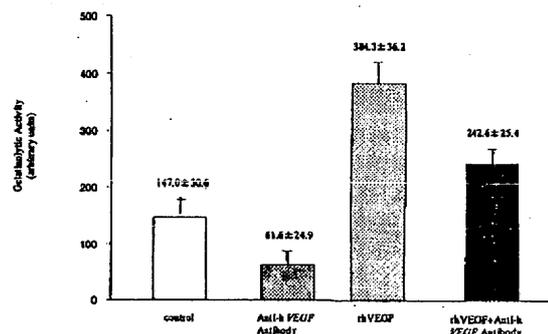


Figure 4: Anti-VEGF antibody reduces spontaneous MMP-2 release. Specificity of the antibody was confirmed using VEGF stimulated cells.