

妊娠中毒症における母胎間ネットワークの解明

Feto-maternal network on pregnancy-induced hypertension

深水 昭吉 (Fukamizu Akiyoshi)

筑波大学・大学院生命環境科学研究科・教授



研究の概要

妊娠中毒症では、レニン・アンジオテンシン系 (RA 系) の感受性亢進がその病態の増悪の大きな原因と考えられている。当研究室にて世界に先駆けて開発した「妊娠高血圧マウス」は、ヒトの妊娠中毒症に酷似した症状を呈するモデルマウスである。この妊娠高血圧マウスの詳細な病態解析を通して、妊娠中毒症の分子基盤の解明を目指す。

研究分野：農学

科研費の分科・細目：境界農学・応用分子細胞生物学

キーワード：妊娠高血圧・胎児発育遅延・母胎・母体・レニン-アンジオテンシン系

1. 研究開始当初の背景・動機

深刻な出生率の低下に伴う急速な少子化が進展する現在、国家は衰退の危機を迎つつある。これは、単に“子供を産むための社会的な環境不備”だけでなく、妊娠中毒症など『妊娠・出産に伴う母体と胎児に対する様々な危険因子』を回避できないことに大きく起因している。妊娠、出産の分子メカニズムの解明と妊娠時疾患の原因解明が必須であるが、今尚、正常妊娠自体、および異常 (疾患：妊娠中毒症) 状態の分子基盤と妊娠という現象との因果関係はほとんど解明されていないのが現状である。母体環境が胎盤を介する胎児との物質交換などの生理的相互作用によって構築されることから、妊娠という現象、またその病態異常を考察する場合、「母体」→「母胎」(母胎間ネットワーク) という概念への転換が必要であると我々は考えている。妊娠中毒症や子宮内胎児発育遅延 (IUGR) などの妊娠時疾患において、胎児の発育のみならず組織傷害を含めた母体の恒常性に大きな影響力を持つ母胎間ネットワークについての解明は全く行われておらず、また現時点では妊娠中毒症に対しては胎児発育への悪影響を考慮し、薬剂的治療も含め有効な方法は存在しない。

2. 研究の目的

我々は、妊娠時の恒常性維持とその破綻によって生じる病態発症メカニズムを明らかにするために、以下の3点に焦点を絞る

こととした。

- (1) 妊娠中毒症の発症メカニズムと母胎間ネットワークの解明
- (2) 子宮内胎児発育遅延 (IUGR) の病態解析とその発症原因の特定
- (3) 新規の心血管機能制御系である APJ 受容体の妊娠時疾患への関与とその分子メカニズムの解明

3. 研究の方法

- (1) 当研究室で開発した妊娠高血圧マウスの母体および胎盤に関して、詳細な病態解析を行うことにより、病態の実態と発症時期また発症原因を同定し、その機能的分子ネットワークを明らかにする。
- (2) 妊娠高血圧マウスでは、出生児の子宮内胎児発育遅延 (IUGR)、低蘇生率、出生後の高死亡率が観察される。この IUGR の病態解明を通して、母胎間ネットワークの破綻の実態を突き止め、その発症メカニズムの解明を目指す。
- (3) APJ 受容体は最近当研究室にてクローニングした新規7回膜貫通型受容体であり、我々は遺伝子欠損マウス (APJ-KO マウス) を用いた解析から APJ 受容体は血圧低下作用を有することを突き止めた。APJ 受容体の機能変化が胎盤機能、また、妊娠時疾患にどのように関わっているか検証する。

4. これまでの成果

- ・妊娠高血圧マウスにおいて、母胎間ネットワークの要である「胎盤」についての解析を進め、昇圧ホルモン・アンジオテンシン II の産生酵素であるヒト・レニンが、ヒトと同様に胎盤迷路層にて発現することを突き止め、レニンの母体循環への透過と胎盤局所における RA 系の活性化が病態の進展に寄与している可能性を示した。さらに、妊娠高血圧マウスの胎盤にて母胎間接合部の血管構造の脆弱化と血管リモデリング関連因子群の減少を突き止め、病態の原因となり得る新規メカニズムを同定した。
- ・妊娠高血圧マウスから得られる IUGR 産児は、生後母体から独立することにより急激な適応変化を求められる恒常性維持に必須な主要臓器の機能不全を呈している可能性が判明した。また、ヒトの妊娠中毒症の合併症の中で特に重要と考えられている HELLP 症候群様の所見が、妊娠高血圧マウスの母体病態として同定され、母体における臓器障害メカニズム解明に向けた新たな解析基盤を確立した。

5. これまでの進捗状況と今後の計画

- ・母体および胎盤で生じている病態変化が実際に胎盤機能の障害へとつながっているのか、胎盤機能に関する生理解析を、特に胎盤透過性、胎盤血流量、胎盤成熟に着目して行う。
- ・胎盤 RNA を用いたマイクロアレイ解析を行い、正常妊娠時の遺伝子発現変化の解析、また、妊娠中毒症時の発現変動遺伝子を病態変化と照らし合わせつつ絞り込み、病態発症の分子的ネットワークを構築する。

6. これまでの発表論文等

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

<発表論文>

- 1) “Impaired placental neovascularization in mice with pregnancy-associated hypertension” Furuya, M., Ishida, J., Inaba, S., Kasuya, Y., Kimura, S., Nemori, R., and **Fukamizu, A.** *Lab. Invest.* 88, 416-429 (2008)
- 2) “Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis” Hashimoto, T., Kihara, M., Imai, N., Yoshida, SI, Shimoyamada, H., Yasuzaki, H., Ishida, J., Toya, Y., Kiuchi, Y., Tamura, K., Yazawa, T., Kitamura, H., **Fukamizu, A.**, and Umemura, S. *Am. J.*

Pathol. 171, 1705-1712 (2007)

- 3) “Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor.” Kato, H., Ishida, J., Imagawa, S., Saito, T., Suzuki, N., Matsuoka, T., Sugaya, T., Tanimoto, K., Yokoo, T., Ohneda, O., Sugiyama, F., Yagami, K., Fujita, T., Yamamoto, M., Nangaku, M., and **Fukamizu, A.** *FASEB J.* 19, 2023-2025 (2005)
- 4) “Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure.” Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., Yang, P., Sarao, R., Wada, T., Leong-Poi, H., Crackower, M. A., **Fukamizu, A.**, Hui, C. C., Hein, L., Uhlig, S., Slutsky, A.S., Jiang, C., and Penninger, J.M. *Nature* 436, 112-116 (2005)
- 5) “Differential roles of renin and angiotensinogen in the feto-maternal interface in the development of complications of pregnancy.” Takimoto-Ohnishi, E., Saito, T., Ishida, J., Ohnishi, J., Sugiyama, F., Yagami, K., and **Fukamizu, A.** *Mol. Endocrinol.* 19, 1361-1372 (2005)

<受賞>

- 「血管作動物質受容体APJの血圧降下作用に関する研究(石田純治)」、第36回日本心脈管作動物質学会(徳島 徳島)平成19年2月、日本心脈管作動物質学会研究奨励賞
- 「7回膜貫通型受容体APJの血圧制御機能の解析(石田純治)」、第9回日本心血管内分泌代謝学会(東京 品川)平成17年11月、**Young Investigator's Award**
- 「膜7回貫通型受容体APJの血圧制御における生理機能解析(石田純治、橋本達夫、橋本泰美、菅谷健、塩田直孝、梅村敏、粕谷善俊、望月直樹、深水昭吉)」、第28回日本高血圧学会(北海道 旭川)平成17年10月、**Young Investigator's Award最優秀賞**
- 「Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to AT1, in blood pressure *in vivo* (Ishida J., Hashimoto T., Hashimoto Y., Shiota N., Okunishi M., Umemura S., Sugiyama F., Yagami K., Kasuya Y., Mochizuki N., and **Fukamizu A.**)」、第87回アメリカ内分秘学会(アメリカ合衆国 サン・ディエゴ)平成17年6月、**Young Investigator Travel Grant**

ホームページ等

<http://akif2.tara.tsukuba.ac.jp/>