

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18689

研究課題名（和文）栄養膜細胞の分化に伴う機能変化と妊娠高血圧腎症の発症に関する検討

研究課題名（英文）Functional changes during differentiation of trophoblast cells and their contribution to the development of preeclampsia

研究代表者

藤井 達也（FUJII, TATSUYA）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00838500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧腎症に対する新しい治療薬の開発を目的として、スタチン製剤（HMG-CoA還元酵素阻害薬）が血管新生因子の発現をはじめとして絨毛細胞の機能に与える影響についての研究を行った。脂溶性スタチン製剤を妊娠後期由来の栄養膜細胞（CTB）から分化させた合胞体性栄養膜細胞（STB）に対して投与したところ、低酸素下でPIGFの産生亢進、sFLT-1の濃度低下が確認された。これらの研究結果は、脂溶性スタチン製剤が妊娠高血圧腎症の新たな治療薬の選択肢となることを示唆するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧腎症の根本的な治療はこれまで存在せず、早産期であっても分娩とせざるを得ない症例が少なからず存在する。PIGFやsFLT-1の発現異常が妊娠高血圧腎症の発症と深くかかわっていることが知られており、本研究結果からスタチン製剤が早産期の妊娠高血圧腎症に対して妊娠期間の延長が期待される薬効があることが明らかとなった。今後、動物実験などでさらなる治療効果の検証が期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to establish a new therapeutic agent for preeclampsia, we studied the effects of statins (HMG-CoA reductase inhibitors) on the functions of trophoblast cells especially on the expression of angiogenic factors. Administration of a fat-soluble statin to syncytiotrophoblast differentiated from late gestation-derived cytotrophoblast resulted in increased production of PIGF and decreased concentration of sFLT-1 under hypoxia. The results of these studies suggest that lipid-soluble statins may represent a new therapeutic option for preeclampsia.

研究分野：生殖発達加齢医学

キーワード：妊娠高血圧腎症 スタチン 低酸素 血管新生因子

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症は全妊婦の3-5%程度に発症し、腎臓、脳、肝臓を始めとした母体の全身の臓器障害を引き起こす深刻な産科合併症である。また現時点では一度発症してしまった妊娠高血圧腎症に対する妊娠期間の延長を伴う有効な治療法は依然として確立されておらず、妊娠の終了しか有効な治療方法がない状態である。ゆえに妊娠高血圧腎症は早産の主要な原因の一つともなっている。このため妊娠高血圧腎症の病態のさらなる解明や抜本的治療法の開発を目指すことは周産期医療における緊急の課題である。

これまでの研究から妊娠高血圧腎症の発症機序として次のような2 step theory が提唱されている。即ち、妊娠初期に絨毛外栄養膜細胞(EVT)によるらせん動脈の血管内皮細胞のリモデリング障害おこり、引き続いて妊娠中期以降に合体性栄養膜細胞(STB)が低灌流状態に起因すると考えられる低酸素ストレスや酸化ストレスにさらされることでsFLT-1やPlGFといった血管新生に関わる因子の発現変化をきたし妊娠高血圧腎症が発症するといったものである(Redman CW et al, Placenta. 2014. 35 (SUPPL):S20-S25.)。実際に妊娠高血圧腎症の症例における母体血中においてsFLT-1の発現上昇及びPlGFの発現低下が認められており、両者の比は臨床症状と良く相関することが知られている(Levine RJ. et al. N Engl J Med. 2004.350, 672-83)。sFLT-1やPlGFといった血管新生因子が妊娠高血圧腎症の発症と密接に関わっていることが指摘されて以来、胎盤におけるこれらの因子の発現制御機構については様々な研究がなされてきた。しかし未だ明確な結論は出ていない。

2. 研究の目的

これまで胎盤機能の研究は主に初期の栄養膜細胞(CTB)やEVTに近い性質をもつとされる細胞株HTR-8/SVneoや初期の胎盤由来のCTBを用いて行われおり、妊娠高血圧腎症の発症に胎盤の低酸素状態が寄与していることが指摘されて以来、HTR-8/SVneoやCTBで主に発現しているHIF1と妊娠高血圧腎症の関連を中心に研究されてきた(Nevo O et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006)。しかし近年になり妊娠後期の胎盤からCTBを回収し、STBへと分化誘導させる細胞培養の技術が確立してきたおり、実際にCTBとSTBでは血管新生因子の制御機構が異なる可能性について我々は報告してきた。本研究では妊娠後期由来の胎盤から分化させた合体性栄養膜細胞(STB)を用いて、実際のSTBにおける細胞増殖や血管新生因子の制御機構について解明することで、妊娠高血圧腎症に対する根本的な治療法を開発することを目的としている。

3. 研究の方法

近年妊娠高血圧腎症に対する新しい治療薬の候補として、スタチン製剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)が注目されている。スタチン製剤は血管内皮細胞に作用してHIF1を介してVEGFの産生を促すことが知られている一方で、primary trophoblast細胞に与える影響についての知見は乏しい状況である。妊娠高血圧腎症においては、主にSTBにおける酸化ストレス、低酸素などがその発症とかが関わっていることが指摘されている一方で、妊娠後期の胎盤由来のCTBから分化させたSTBにおいては、HIF1ではなく、HIF2が主に発現していることを我々の研究室では発表しており(T.Fujii et al Sci Rep. 2017 Sep 29;7(1):12455.)、STBに対してスタチン製剤が与える影響については未だ分かっていない。そこで本研究では妊娠後期由来の胎盤からSTBへと分化させたうえでスタチン製剤が血管新生因子の発現に与える影響について検討を行った。

4. 研究成果

本研究では、脂溶性のスタンダードスタチンであるシンバスタチンに注目した研究を行った。まず、血管内皮細胞に対する効果を確認するため、HUVECsにシンバスタチンを投与したところ上清中のPlGF濃度の上昇、PlGF mRNAの発現亢進を認めた。続いて胎盤由来のprimary trophoblast細胞を用いた細胞実験を行った。妊娠後期由来のCTBを回収し、48時間培養しSTBに分化させた後にシンバスタチンと共に24時間培養したところ、2%酸素下ではPlGFの濃度に変化は見られなかったものの、sFLT-1の発現が低下している傾向がみられた。一方、mRNAではPlGF mRNA及びVEGF mRNAの発現の上昇を認めた。一方で8%酸素下では上清中のsFlt-1濃度に変化は見られなかった。

上記結果より、シンバスタチン投与によりprimary trophoblast細胞においても低酸素下でHIFを介してPlGFやVEGFの産生が亢進したことで上清中のsFlt-1濃度が低下したと考えられた。母体血清中のsFLT-1/PlGF比の上昇が妊娠高血圧腎症の発症に深く関わっていることが知られており、本研究結果からシンバスタチンがsFLT-1/PlGF比の上昇を抑制することで妊娠高血圧腎症の発症の予防に有効である可能性があり、また発症初期における投与によって治療

効果についても期待されることが細胞実験によって確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------