

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

## 助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 :	800 千円
研究代表者 : 中島彰俊	所属 : 大学院医学薬学研究部 (医学)	職位 : 講師
研究題目 : 妊娠高血圧症候群の発症予知検査および新規治療法開発研究		

## 研究概要

妊娠高血圧症候群は、妊娠中に高血圧、蛋白尿をきたす疾患で妊娠の 3-10%に生じ、母子ともに最も予後不良な疾患であり、その罹患妊婦および児は、その後の心血管・脳血管イベントを発症しやすくなる。日本並びに富山県も晩婚化が進み妊娠高血圧症候群は確実に増えており、富山県の1週間以内の乳児死亡は23名もある。申請者は、世界に先駆けて、妊娠高血圧患者血清中に増加する可溶性エンドグリンが胎盤のオートファジーを抑制することで、胎盤形成を阻害し、妊娠高血圧症候群を発症することを報告してきた。胎盤のオートファジー不全が異常タンパクを蓄積させ、胎盤の絨毛細胞機能不全を誘導することはわかってきていたが、本助成支援により、これまでに開発した胎盤特異的オートファジー抑制マウスモデルにおいて、マウス胎盤の絨毛細胞も機能不全に陥ることで、胎盤形成不全を呈することが分かった。さらに、そのマウス胎盤にも異常タンパクの蓄積が起こっていることを明らかにした。また、ヒトの妊娠高血圧症候群胎盤に異常蓄積したたんぱく質の中に、トランスサイレチンが蓄積していることが分かった。本研究によりトランスサイレチンとは、アルツハイマー病にみられるアミロイド沈着の原因物質の一つであることから、アルツハイマー病に対する治療薬が今後、妊娠高血圧症候群胎盤への治療薬のひとつとなりうると考え、更なる研究を続けていく予定である。

## 成果要約

まず初めに、胎盤のオートファジー不全が胎盤の低形成につながることを、胎盤特異的オートファジー抑制マウスモデルを用いて確認した。胎盤絨毛細胞の機能を次に評価し、浸潤能および血管置換能が低下しているために胎盤低形成になることが分かった。また、オートファジー不全は胎盤におけるアポトーシスを増加させていること、そのひとつの分子メカニズムとして胎盤成長因子の低下を引き起こすことも明らかとなった。そこにこのモデルを用いて、マウスにおいてもオートファジー不全は異常タンパク蓄積が起こることを明らかとした。

次に、ヒト妊娠高血圧症候群胎盤における異常タンパクには、どのようなタンパクが含まれるかを検索した。その候補として、共同研究者である米国ブラウン大学シャーマ教授らが発見した“妊娠高血圧症候群患者血清中には凝集したトランスサイレチンが増加する”という報告に注目した。その結果、我々の開発したオートファジー機能欠損絨毛細胞において、トランスサイレチンはオートファジーの分解基質であり、オートファゴソーム内に取り込まれることが分かった。また、オートファゴソームの機能低下によって細胞内にトランスサイレチンが蓄積しやすくなることが判明した。今後は、トランスサイレチンがアルツハイマー病にみられるアミロイド沈着の原因物質の一つであることに注目し、アルツハイマー病治療薬が胎盤内異常タンパク質蓄積の予防薬となるかを検討していく予定である。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p><b>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・第 32 回日本生殖免疫学会「妊娠高血圧腎症胎盤におけるオートファジー不全とトランスサイレチン蓄積」を発表し、学会賞を受賞。</li> <li>・第 25 回日本胎盤学会「妊娠高血圧腎症胎盤におけるオートファジー不全とトランスサイレチン蓄積の関与」を口頭発表した。</li> <li>・アメリカ生殖免疫学会（シカゴ）にて「Autophagy Inhibition leads to Transthyretin Overload and Aggregation in Human Trophoblasts and Hepatocytes: Novel Implications for Preeclampsia」口頭発表を行った。</li> <li>・第 22 回日本病態プロテアーゼ学会にて「オートファジー不全によるトランスサイレチン蓄積が胎盤機能不全に関与する」をポスター発表した。</li> </ul>		
<p>経費の 執行状況</p>	<p style="text-align: center;">区 分</p>	<p style="text-align: center;">執行額（円）</p>	<p style="text-align: center;">備 考</p>
	<p><b>【物品費】</b></p>		
	<p>抗体</p>	<p style="text-align: right;">107,568</p>	
	<p>消耗品</p>	<p style="text-align: right;">131,560</p>	
	<p>試薬</p>	<p style="text-align: right;">99,094</p>	
	<p><b>【旅費】</b></p>	<p style="text-align: right;">247,350</p>	
	<p><b>【その他】</b></p>		
	<p>論文掲載料</p>	<p style="text-align: right;">94,428</p>	
	<p>学会等参加費</p>	<p style="text-align: right;">120,000</p>	
	<p style="text-align: center;">合計</p>	<p style="text-align: right;">800,000 円</p>	