

## 学位論文の要約 (研究成果のまとめ)

氏 名 内倉 友香

学位論文名 High-mobility group A1 タンパクは妊娠高血圧腎症の病態である絨毛細胞の遊走及び浸潤抑制に関与する

---

### 学位論文の要約

【目的】正常妊娠では受精卵が子宮内膜に着床し、絨毛細胞が浸潤能を獲得し、螺旋動脈のリモデリングを促進することにより妊娠が維持される。一方、妊娠合併症として頻度の高い妊娠高血圧症候群の主型である妊娠高血圧腎症 (preeclampsia, PE) の発症メカニズムとして以前より two step theory が提唱されている。すなわち、本理論は絨毛外栄養膜細胞による螺旋動脈のリモデリング不全 (first step) によって、胎盤から抗血管新生因子が大量に放出され、母体の血管内皮障害 (second step) を起こすというものである。しかし、first step である絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast; EVT) の浸潤障害の機序については十分に解明されていない。High-mobility group A (HMGA) タンパクは、遺伝子発現とクロマチン制御に関わり、細胞の増殖を含めた様々な細胞制御に関与している。このタンパク質は 30kD 以下の小さな核タンパク質であり、HMGA1 と HMGA2 の二つのサブタイプが存在する。胎生早期の未分化な細胞やがん細胞で高発現し、分化した細胞では発現が低下している。これまで絨毛細胞における HMGA1 に関する発現パターンの相違による報告はあるが、その機能に関する研究報告はない。本研究では PE のモデルマウス及び絨毛細胞株を用いて絨毛細胞における HMGA1 の関与を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】10-12 週齢の ICR 雌性マウスの腹腔内に PMSG/HCG を投与した後、ICR 雄性マウスと交配させ子宮内より胞胚を採取した。別の ICR 雌性マウスを精管結紮した雄性マウスと交配させ偽妊娠マウスを作成した。PE モデルマウスは胞胚と TNF スーパーファミリータンパクである CD40 リガンド (CD40L) を発現したアデノウィルスベクターを導入し、偽妊娠マウスの子宮内に移植し PE モデルマウスを作成した。免疫組織学的染色法を用いて移植 7 日目の絨毛細胞における HMGA1 の細胞内局在性の発現を確認した。同様に、EVT 細胞株 HTR8/SV40-neo を用いて HMGA1 の細胞内局在性を確認した。また、HMGA1 の細胞内局在性を変化させるため、デオキシコール酸 (Deoxycholic acid, DCA) を添加し、HMGA1 の細胞内局在性の確認を行った。次に、HMGA1 DNA を導入した EVT 細胞株 HTR8/SVneo と DCA 添加により HMGA1 を核外移行させた細胞において

wound healing assay 法、invasion assay 法を用いて遊走能及び浸潤能を解析した。

【結果】免疫組織学的染色法では、対照である LacZ-mouse の浸潤細胞において、核内に HMGA1 を認め、CD40L mouse では、核内及び細胞質内に HMGA1 の発現を認めた。一方、EVT 細胞株 HTR8/SV40-neo では、HMGA1 は核内に発現を認めた。ホルモン添加では HMGA1 の細胞局在性に変化はなかったが、DCA 添加によって HMGA1 の核外移行を確認した。また、HMGA1 を導入した EVT 細胞株及びホルモン添加した細胞では明らかに遊走能の増強を認めた。浸潤能の検討では HMGA1 を導入した細胞株では増強を認めたものの、DCA 添加によって HMGA1 を核外移行させた EVT 細胞株では明らかに遊走能及び浸潤能が抑制された。

【結語】本研究により絨毛細胞において HMGA1 が細胞質内に発現を認める場合、遊走能ならびに浸潤能は低下することが明らかとなった。この結果は、PE でみられる絨毛細胞の浸潤が抑制される病態と矛盾せず、HMGA1 の細胞内局在性の変化が PE の病態において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

なお、この学位論文の内容は、以下の原著論文に既に公表済である。

主論文：Yuka Uchikura, Keiichi Matsubara, Yoshifumi Muto, Yuko Matsubara, Toru Fujioka, Takashi Matsumoto, Takashi Sugiyama : Reproductive Sciences:, 2017 DOI: 無