

## 学位論文審査結果の要旨

氏 名	内 倉 友 香
審 査 委 員	主査 檜垣 實男 副査 北澤 莊平 副査 楠目 康 副査 茂木 正樹 副査 高田 秀実

### 論 文 名

High-morbidity group A1 protein タンパクは妊娠高血圧腎症の病態である  
絨毛細胞の遊走および浸潤抑制に関与する

### 審査結果の要旨

妊娠の合併症として頻度の高い疾患に妊娠高血圧腎症( Preeclampsia; PE )がある。本症の原因は不明であるが、絨毛外栄養膜細胞の螺旋動脈のリモデリング不全により( first step ), 胎盤から抗血管新生因子が大量に放出されて母体の血管内皮障害を起こす( second step )という two step theory が提唱されている。しかし, first step におけ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-morbidity group A1 protein タンパク( HMGA )は、細胞内で遺伝子発現とクロマチン制御に関り、細胞の増殖を含む様々な現象に関与している。HMG は胎生早期の未分化細胞や癌細胞で高発現しており、分化した細胞では発現が低下する。また、HMGA1 と HMGA2 のサブタイプが存在しており、これまで絨毛細胞における HMGA1 の発現パターンに関する報告はあるものの、その機能的解析に関する報告は無い。本研究では、愛媛大学で創出された PE モデルマウスおよび絨毛細胞株を用いて、PE の発症における HMGA1 の関与を解明することを目的とした。

胞胚に CD40 リガンド( CD40L )を発現したアデノウイルスベクターを導入した後、これを偽妊娠マウスの子宮内に移植して PE モデルマウスを作製した。移植 7 日目の PE モデルマウスの絨毛細胞、および EVT 細胞株 HTR8/SV40-neo に対して HMGA1 タンパクに関する免疫組織学的検討を行った。さらに、デオキシコール酸( Deoxycholic

氏名 内倉 友香

acid; DCA )を添加し, HMGA1 の細胞内局在の確認を行った. 次いで HMGA1DNA 導入 EVT 細胞株 HTR8/SV40-neo と DCA 添加により HMGA1 を核外移行させた細胞において, wound healing 法と invasion assay 法を用いて遊走能と浸潤能を解析した.

免疫組織学的染色法によって, 対照の浸潤細胞では, 核内にのみ HMGA1 を認められたが, CD40L マウスの浸潤細胞では核内と細胞質内に HMGA1 の存在が認められた. 一方, HTR8/SV40-neoCD40L でも HMGA1 は核内に存在するが,  $17\beta$ -estradiol, progesterone, human chorionic gonadotropin 等の妊娠に関連するホルモンの投与によって局在は変化せず, DCA の添加によって HMGA1 の核外移行が確認された. HMGA1 を導入した EVT 細胞株およびホルモンを添加した細胞では明らかな遊走能の増強が認められた. 浸潤能の検討では, HMGA1 を導入した細胞株では明らかな増強がみられたが, DCA 添加によって HMGA1 を核外へ移行させた EVT 細胞株では, 明らかな遊走能と浸潤能の低下が見られた.

本研究に関する公開審査会は平成 28 年 1 月 13 日に行われた. 妊娠高血圧腎症は極めて重要な疾患であるが, その原因は不明である. 本研究は HMGA1 が細胞質内に発現を認める場合には, 遊走能と浸潤能が低下することを明らかにし, HMGA1 の絨毛細胞内での局在の変化が PE の病態において重要な役割を果たしている可能性を示唆したもので, 今後の本症に関する診断マーカーの開発や創薬にもつながる重要な研究である. 審査会では, 本研究にかかわる免疫組織学的手法に関する問題や, レニン-アンジオテンシン系を始めとする各種の細胞内タンパクとの関連性, 本症モデルマウスをヒトのモデルとする際の妥当性, 臨床的な有用性など広範囲に質疑がなされ, 申請者はいずれにも的確に回答した.

審査委員は, 申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し, 本論文が学位授与に値すると判定した.