

京都大学	博士（医学）	氏名	千草義継
論文題目	Reduced ABCA1 expression and low Nrf2 activation due to decreased lectin-like oxidized LDL receptor 1 (LOX-1) in the placenta are involved in preeclampsia (胎盤における酸化 LDL 受容体 LOX-1 の発現低下は、ABCA1 の発現および Nrf2 の活性化をそれぞれ低下させ、preeclampsia に関与する)		
(論文内容の要旨)			
<p>妊娠高血圧腎症(Preeclampsia=PE)は全妊娠の 2-8%に発症し、妊産婦死亡の主要な原因となる疾患である。一般に妊娠中の母体血中脂質は増加するが、PE では正常妊娠にもまして母体血中脂質、特に酸化 LDL が高値となる。胎盤には酸化 LDL のスカベンジャー受容体である lectin-like oxidized LDL receptor1(LOX-1) や、脂質排出トランスポーターである ATP-binding cassette transporter A1(ABCA1)、また ABCA1 の発現を調節する脂質センサーLXR といった脂質代謝関連遺伝子が強く発現している。一方、PE の胎盤は低酸素環境にあり、強い酸化ストレスが生じているとされる。このような酸化ストレス下で、heme oxygenase1(HO-1)などの抗酸化ストレス遺伝子群の発現を調節するのが転写因子 Nrf2 である。これまで PE の胎盤における脂質代謝関連遺伝子の発現変化に関する知見は乏しく、また Nrf2 の活性化変化についても不明であった。</p> <p>本研究では、PE の胎盤における LOX-1 をはじめとした脂質代謝関連遺伝子の発現変化および Nrf2 の活性化が PE の病態形成に関与する可能性について検討することを目的とした。</p> <p>まず、同意を得て採取された正常および PE の胎盤において、定量 PCR 法にて脂質代謝関連遺伝子の発現を比較したところ、LOX-1、ABCA1、LXR の mRNA 発現は PE 胎盤において有意に低下し、LOX-1、ABCA1 については蛋白発現も有意に低下していた。またそれぞれの胎盤から核蛋白を抽出し、Western blot 法によって Nrf2 の活性化を検討したところ、PE の胎盤では Nrf2 の活性化が有意に低下しており、その標的遺伝子である HO-1 の mRNA 発現も有意に低下していた。さらに、胎盤から採取した絨毛組織を、低酸素(1%酸素)環境で器官培養したところ、LOX-1 の mRNA 発現は低下した。</p> <p>次に酸化 LDL が、絨毛細胞に与える影響について、絨毛細胞株(JAR)を用いて検討した。JAR 細胞に酸化 LDL を添加培養すると、ABCA1、LXR、HO-1 の発現増強がみられ、Nrf2 の活性化(核内集積)も確認された。</p> <p>PE の母体血中では酸化 LDL が高値であるにもかかわらず、PE の胎盤で ABCA1、HO-1 の発現や Nrf2 の活性化が低下していることに、LOX-1 の発現低下が関与している可能性を想定し、JAR 細胞に LOX-1 阻害抗体を前処置したのちに酸化 LDL を添加培養した。その結果、酸化 LDL 添加によって発現が増強した ABCA1、HO-1 は LOX-1 阻害抗体添加によってその発現上昇が有意に抑制された。以上の結果から、PE の胎盤では低酸素環境のため、LOX-1 の発現が低下し、酸化 LDL の絨毛細胞内への取り込みが低下することが想定される。そのため酸化 LDL による脂質センサーLXR の活性化が低下し、脂質排出トランスポーターABCA1 の発現が低下する。このことは PE での母体血中で過酸化脂質が増加する一因となっている可能性がある。また絨毛細胞内への酸化 LDL の取り込みが低下すると、酸化 LDL による Nrf2 の活性化が生じにくくなり、抗酸化ストレス酵素 HO-1 の発現も低下する結果、PE の母体、胎盤では酸化ストレ</p>			

スがより増大すると考えられる。すなわち、胎盤における LOX-1 の発現低下は、ABCA1 の発現および Nrf2 の活性化をそれぞれ低下させることで、PE の病態形成に関与している可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

母体血中の過酸化脂質高値と、胎盤で増加する酸化ストレスは、ともに妊娠高血圧腎症 Preeclampsia (PE) における主要な病態であることが知られていたが、PE の胎盤において、これら病態に関与する遺伝子が、どのような発現変化をするのかについては未解明であった。今回、PE の胎盤において lectin 様酸化 LDL 受容体 (LOX-1) の発現が低下していることが明らかとなった。さらに、PE の胎盤では脂質排出トランスポーター (ABCA1) の発現が低下し、酸化ストレス防御機構 (Nrf2 signaling) の活性が低下していることも見出された。一方、絨毛細胞培養系の実験において、LOX-1 の機能阻害が、ABCA1 の発現低下、および Nrf2 signaling の活性低下を引き起こすことが判明した。これらの変化は PE 母体における過酸化脂質高値や胎盤での酸化ストレス増加の一因となっている可能性がある。さらには、ABCA1 や Nrf2 signaling が PE の新規治療標的となりうることも示唆している。

以上の研究は PE の胎盤における脂質代謝機構と酸化ストレス防御機構の解明に貢献し、PE の正確な病態理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 1 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降