【121】

氏　名（本籍）	斎藤知子（富山県）
学位の種類	博　士（学　術）
学位記番号	博甲第 3104 号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	農学研究科
学位論文題目	Functional Contribution of the Renin-Angiotensin System to Pregnancy-Associated Hypertensive Mice （妊娠高血圧マウスにおけるレニン－アンジオテンシン系の病態形成機構の解析）

主　査	筑波大学教授	農学博士	馬場　忠
副　査	筑波大学教授	工学博士	松村正利
副　査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副　査	筑波大学教授	理学博士	山根國男

論文の内容の要旨

妊娠中毒症は妊婦の約10%に見出される高頻度で起こる症候群であるが，その発症機序はいまだに不明である。しかし，ほとんどの患者で高血圧が認められており，さらに妊娠時の母体血圧調節にはレニン－アンジオテンシン（RA）系が重要であるといわれていることから，妊娠中毒症におけるRA系の機能を明らかにすることが発症機序解明に結びつくと期待できる。ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子導入マウス（haG）のメスにヒトレニン遺伝子導入マウス（hRN）のオスを交配させると，妊娠後期に顕著な血圧上昇が認められヒトの妊娠中毒症によく似た表現型をもつことが報告されている（妊娠高血圧マウス）。これは胎児・胎盤で産生されたヒトレニンが母体血中へと放出され，アンジオテンシンの過剰産生により血圧が上昇したためである。妊娠中毒症とRA系との関係を詳細に理解するために，妊娠高血圧マウスを用いて，ヒトアンジオテンシノーゲンの母体透過性とATlaの機能解析について研究を行っている。

まず，hAGメスマウスにhRNオスマウスを交配させると母体は妊娠高血圧を発症するが，逆の組み合わせでは母体は正常血圧であった。どちらの交配の組合せでも胎児・胎盤側は同じ遺伝子型でhRNとhAGを持つことになる。この母体血圧の表現型の違いは，胎児・胎盤で産生されたヒトアンジオテンシノーゲンが母体へ放出せず，母体のヒトレニンと反応しないためにアンジオテンシンⅡ（AII）の過剰産生が起こらないためと考えられた。そこで，胎児側胎盤におけるヒトアンジオテンシノーゲンの発現とその局在を検討したところ，母体環境から独立した臓側卵黄嚢内胚葉で発現が認められた。また，正常血圧を示す交配の組合せにおける母体血中では，ヒトアンジオテンシノーゲンが認められなかった。このことから，胎盤のヒトレニンとヒトアンジオテンシノーゲンの局在の違いが母体透過性の違いを特徴づけていることが示唆された。すなわち，妊娠高血圧マウスでの高血圧を伴う心肥大や胎盤構造変化，さらに胎児発育遅延（IUGR）の病態形成には胎児側胎盤で発現しているヒトアンジオテンシノーゲンは関与していないことが明らかとなった。

AIIの受容体であるATlaは高血圧発症・維持に重要であると考えられているが，妊娠高血圧症への関わりについては明らかではない。妊娠時の血圧上昇におけるATlaの機能を解明することを目的とし，ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子をもち，かつATla遺伝子を欠損させたマウスを作製した。そのメスマウスにhRNオスマウスを交配させると，母体血中では過剰なアンジオテンシンが産生されているにもかかわらず妊娠後期の血圧上昇は認め

られなかった。また，繊維化を伴う心肥大，胎盤での浮腫，IUGRが妊娠高血圧マウスでは認められたのに対し，目的のマウスではこれらの変化はほとんど認められなかった。したがって，妊娠高血圧マウスでの血圧上昇を伴う病態変化にはATlaが大きく関与していることが明らかとなった。さらに，ヒト妊婦には禁忌とされているATl阻害薬の利用法を再考した。妊娠後期に短期間投与という方法で妊娠高血圧マウスにATl阻害薬を作用させることによって，妊娠時の高血圧を軽減し，出産も遂行できると同時にIUGRも認められず，薬剤による胎児への悪影響もなかった。これらのことから，妊娠中毒症へのAT 1 阻害薬の新たな投与法の可能性が見いだされた。

以上の解析を通して，妊娠高血圧マウスにおける病態形成とRA系との関係を明らかにすることができ，ヒト妊娠中毒症形成メカニズムに新たな知見を与えていていると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

妊娠中毒症では高血圧が中心病態であり，AII感受性の上昇といった変化も見いだされることから，RA系がこの病態形成に重要であることは示唆されていたが，妊娠中毒症への関与は不明であった。この学位論文では，RA系の過剰発現系マウスや遺伝子欠損マウスを研究材料として，妊娠高血圧症に関わる病態形成とRA系がどのように関与しているのかを明らかにすることを試みている。その結果，胎盤におけるRA系の構成因子（レニンとアンジオテンシノーゲン）の母体への病態形成への役割の違いと，妊娠高血圧マウスにおけるATlaの役割を明らかにしている。

以前報告された，胎児・胎盤からのレニンが母体へ分泌されることが，妊娠高血圧マウスの病態形成に関与することは明らかではあったが，マウス交配の組合せの違いで胎児と胎盤で産生されたアンジオテンシノーゲンは母体血中へと透過されないことにより，胎盤におけるレニンとアンジオテンシノーゲンの機能的差異を見いだしている。また，妊娠高血圧マウスからATlaを欠損させることにより，妊娠高血圧マウスで認められていた病態変化に大きな改善があり，ATlaの病態形成への位置づけを明らかにしている。さらに，これらのマウスを用いた個体レベルの研究から，ヒトにおける妊娠中毒症とRA系の関与を反映しているものとも考えられる。

胎盤で発現したアンジオテンシノーゲンとATlaの機能を個体レベルで明らかにしたことは評価できるが，RA系における他の受容体との関わりや，組織障害，胎児発育遅延の細胞レベル，分子レベルに関する解析までは研究が到達しておらず，今後に残された課題も少なからずある。しかし，研究自体は非常に注意深く行われており，十分な信頼性を有していると判断でき，当該研究分野の発展に貢献をしたと判断できる。

よって，著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。