

氏 名（本籍）	さか 坂	いり 入	あきら 旭（茨城県）
学位の種類	博 士（学 術）		
学位記番号	博 甲 第 5025 号		
学位授与年月日	平成 21 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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Ameliorative Effect of Angiotensin II Type I Receptor Blocker on Pathology in Mice with Pregnancy-Associated Hypertension （妊娠高血圧マウスにおけるアンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬による病態改善効果）		
主 査	筑波大学教授	農学博士	深 水 昭 吉
副 査	筑波大学教授	農学博士	馬 場 忠
副 査	筑波大学教授	博士（薬学）	柳 澤 純
副 査	筑波大学准教授	博士（獣医学）	杉 山 文 博

論 文 の 内 容 の 要 旨

妊娠高血圧症は、妊娠後期の高血圧とタンパク尿を主症状とし、罹患率は全妊婦の 10%と高頻度であり、重症化すると、母体においては心肥大を伴う心疾患や重篤な肝障害を伴う全身病態である HELLP 症候群を、胎児においては子宮内発育遅延（IUGR）を併発し、母子の死亡率を高める。しかしながら、その原因は特定されておらず有効な治療法も確立していない。これまで妊娠高血圧症の病態発症因子として血圧上昇ホルモンであるアンジオテンシン II（AngII）の作用増強が示唆されており、妊娠高血圧患者において、AngII の受容体であるアンジオテンシン 1 型受容体（AT1）のシグナル亢進が確認されている。しかしながら、過剰な AT1 シグナルと妊娠高血圧症発症との関連やその病態の詳細に関しては不明である。

そこで著者は、妊娠高血圧病態に対する過剰な AT1 シグナルの病態生理学的意義を明らかにすることを目的として、解析に取り組んだ。ヒトの妊娠高血圧症のモデルマウスとして AngII の過剰産生を病因とした妊娠高血圧マウスを用いて、過剰な AT1 シグナルのみを抑制するように、病態発症時期に合わせてアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を持続的に投与し、病態変化を検討した。妊娠高血圧マウスへの ARB 投与により、妊娠期間を通して血圧値をほぼ正常レベルまで推移させることに成功した。妊娠高血圧マウスで観察される母体病態として母体体重の増加抑制、胎盤の構造異常が ARB 投与によって正常妊娠レベルまでに改善した。また、妊娠高血圧マウスの胎仔病態である IUGR や新生仔死亡が ARB 投与により著しく改善した。この解析から、妊娠高血圧マウスにおける母体病態や胎児病態の発症には過剰な AT1 シグナルがその病因として大きく寄与することを明らかにした。

妊娠時における母体血液量は非妊娠時と比較して約 2 倍となり、心臓に対する負荷は大きい。妊娠高血圧症においては、各病態により心臓に対するストレスはさらに強まり、心筋肥大や線維化などの心リモデリングへと進展し、心臓機能に重篤な影響を及ぼすと考えられる。しかしながら、対象が妊婦・胎児であることや妊娠時の心疾患を評価する有効なモデル動物がないなどの理由から、妊娠高血圧症における心臓病態について詳細な解析がなされていない。妊娠高血圧マウスにおける心臓の詳細な病理解析を行うとともに、妊娠

高血圧マウスへの ARB 投与により心臓に対する過剰な AT1 シグナルの関与を検証した。妊娠高血圧マウスの心臓は心肥大および心筋細胞の肥大を示し、これらは ARB 投与により大幅に改善した。また、心臓の線維化や心筋細胞の破壊やアポトーシスの増加、さらに血中の心臓傷害マーカーの上昇が観察され、これらの病態は ARB 投与により正常妊娠レベルまで改善されることが判明した。これらのことより、妊娠高血圧マウスにおいて、心臓リモデリングが生じていることを明らかとし、その病態発症には過剰な AT1 シグナルが重要であることが示された。

以上より、著者は妊娠高血圧マウスを用いることで、妊娠高血圧症の病態形成には過剰に活性化された AT1 シグナルが極めて重要であることを証明した。また、PAH マウスがヒトの HELLP 症候群における病態モデルとなりうる可能性を示した。さらに、これまで不明だった妊娠高血圧病態としての心臓の詳細な病理組織学的所見を明らかにした。

審 査 の 結 果 の 要 旨

最近、妊娠高血圧症患者において、AngII の受容体である AT1 のシグナル亢進が確認されている。しかしながら、過剰な AT1 シグナルと妊娠高血圧症発症との関連やその病態の詳細に関しては不明である。そこで著者は、妊娠高血圧病態に対する過剰な AT1 シグナルの病態生理学的意義を明らかにすることを目的として解析を行なった。

妊娠高血圧マウスにおける過剰分の AT1 シグナルを抑え、正常レベルを保持した ARB 投与による解析から、妊娠高血圧症で認められる AT1 シグナルの亢進が母体や胎児の病態発症に大いに寄与することを示唆する見解を示した。このことは、妊娠高血圧症の病態発症・進展メカニズムを解明する上で、非常に有用な知見と判断される。また、妊娠高血圧マウスの母体病態としてヒトの HELLP 症候群様の病態を示したことから、妊娠高血圧マウスがヒトの HELLP 症候群における病態モデルとなりうる可能性を新たに示した。さらに、妊娠高血圧マウスにおける心臓病態を病理組織学的に詳細に解析した結果、心肥大や線維化といった心リモデリングが生じているほか、心筋細胞の破壊やアポトーシスなどの組織傷害が認められることを示し、これらの心臓病態は ARB 投与によって改善することを明らかにした。この結果は、今まで解析する手段がない理由から研究が困難とされていた妊娠高血圧症と心臓病態について、詳細な所見を得ることができたことは、今後の妊娠高血圧症による心臓病態を詳細に理解するための有益な知見になると期待できる。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。