

氏名(本籍)	村田知弥(滋賀県)
学位の種類	博士(生物工学)
学位記番号	博甲第6519号
学位授与年月日	平成25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	<b>Studies on the Mechanisms Underlying Peripartum Cardiomyopathy in Transgenic Mice</b> (遺伝子改変マウスを用いた周産期心筋症の発症メカニズムの解析)
主査	筑波大学教授 農学博士 深水昭吉
副査	筑波大学教授 博士(農学) 谷本啓司
副査	筑波大学教授 博士(学術) 加香孝一郎
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

周産期心筋症は、妊娠後期から産後5ヶ月の間に発症する心不全であり、ハイチや南アフリカといった国々では、300～1000妊産褥婦に1人と高頻度に認められる心疾患である。妊娠や授乳による血行動態の変化に対する心臓の適応不全や、ホルモンバランスの異常などが病態発症に関与すると考えられているが、詳細は不明である。

妊娠高血圧症候群は全妊婦の約10%が罹患し、妊娠後期の高血圧と蛋白尿を主徴とするが、一般的にこれら病態は出産により回復する。近年の疫学調査により、周産期心筋症患者の約40%において、妊娠高血圧症候群を合併していたことが判明している。興味深いことに、産後に周産期心筋症を発症した患者においても、高頻度に妊娠高血圧症候群の既往が認められ、このことから妊娠高血圧症候群は周産期心筋症のリスクファクターであると考えられている。一方で、産後の授乳は周産期心筋症の発症や回復に関与することが示唆されている。このように、妊娠高血圧症候群と授乳の両者において、周産期心筋症との関連が報告されており、両者の間に重要なリンクが存在する可能性があるにもかかわらず、妊娠高血圧症候群に授乳という因子が加わることによる産後の心臓に与える影響は未解明である。

著者の属する研究室では、ヒト妊娠高血圧症候群と同様の病態を示す妊娠高血圧モデル(PAH)マウスを確立している。そこで著者は、PAHマウスを用いて、妊娠高血圧と出産後に続く授乳が心機能に与える影響を検証した。出産後の野生型(WT)マウスとPAHマウスに、8匹の里仔をつけて4週間授乳を行わせ、心機能を測定した。その結果、産後4週目においてPAHマウス非授乳群の心機能は正常であったが、PAHマウス授乳群は心収縮力の著大な低下と肺重量の増加を呈したことから、妊娠中に高血圧の既往がある場合、授乳が心臓の収縮障害を誘導する可能性が明らかになった。

さらに著者は、妊娠高血圧マウスの解析に加えて、新規周産期心筋症モデルマウスの作製に成功した。Gタンパク共役型受容体(GPCR)は定常時における心機能制御や、心疾患の発症において重要な役割を担っている。GPCRであるAPJは循環器系の組織、特に心臓において高い発現が認められ、内因性のリガンドとしてアペリンが同定されている。アペリン-APJ系はこれまでに陽性変力作用や保護作用を有することが報

告されているが、周産期心臓における機能は未解明であった。著者は、心筋特異的 APJ 過剰発現 (TG) マウスを作製し、周産期心臓の解析を行った。その結果、TG マウス授乳群において、心肥大、心収縮力の低下、左室内腔の拡大が認められたことから、TG マウスは授乳により周産期心筋症を呈することが明らかになった。

心臓における微小血管は、心筋にエネルギーを供給し、正常な心機能の維持に必須であり、血管数の減少は心不全へとつながる。WT マウス心臓では授乳期に微小血管数の増加、すなわち血管新生が認められたが、授乳中の TG マウスでは血管新生が阻害されていることが明らかになった。最近、産後の心臓における血管新生には STAT3 のリン酸化と PGC1 $\alpha$  の重要性が報告されたが、WT と TG マウスの間でリン酸化 STAT3 と PGC1 $\alpha$  のタンパク量に差は認められず、TG マウスにおける血管新生の障害は STAT3 と PGC1 $\alpha$  非依存的である可能性が示唆された。興味深いことに、授乳中の TG マウス心臓では、TGF $\beta$ 2 と TGF $\beta$  シグナルのターゲット遺伝子である CTGF や Thrombospondin-1 (TSP-1) の遺伝子発現の増加が認められた。CTGF や TSP-1 は、内因性の血管新生阻害因子として知られている。以上の結果から、TG マウスは授乳により周産期心筋症を呈し、その発症に CTGF と TSP-1 を介した産後の心臓における血管新生の障害が関与している可能性が明らかにされた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在の臨床における周産期心筋症の治療は、授乳を止めた上での薬物療法が主流であるが、治療効果が授乳の中止によるものか、薬剤の効果であるのが区別できていない。本研究では複数の遺伝子改変マウスを用い、妊娠高血圧の既往をもつ場合や、心臓において APJ シグナルが活性化している場合について検討し、“授乳”が周産期心筋症を引き起こす要因であるという新たな知見を見出した。また、APJ による周産期心筋症の発症に、TGF $\beta$  シグナルが関与する可能性を明らかにした。TGF $\beta$  シグナルと周産期心筋症との関連はこれまで報告がなく、周産期心筋症の新たな治療・創薬のターゲットとなる可能性を秘めており、今後の研究のさらなる発展が期待される。

平成 25 年 1 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査員全員の出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士 (生物工学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。