

〈1〉 アデノシンシグナル経路を標的とした妊娠高血圧腎症の新規治療法の開発 およびアデノシンの発症予知マーカーとしての可能性の検討

An investigation of possible significance of adenosine signaling pathway as a novel therapeutic target and a predictive marker for preeclampsia

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科 入山 高行

妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia:PE) は、妊娠中に新たに発症した高血圧を主徴とする疾患で、母児の周産期罹病の主因となっている。しかしながら、その詳細な病態機序はいまだ不明な点が多く、PE に対する病態に即した有効な治療法も存在しない。我々は、胎盤で亢進したアデノシンシグナル経路の PE 発症への関与について、詳細なメカニズムの解明と、それに基づきアデノシンシグナル経路を標的とした治療的可能性および臨床応用へと展開するための研究基盤の確立を目指している。アデノシンは低酸素などの多様なストレス条件下で誘導され、生理応答を担うシグナル伝達分子である。最近、アデノシンが胎盤に過剰蓄積する遺伝子改変マウスを作成し、この妊娠マウスがヒトと同様の PE 表現型を呈することを報告した¹⁾。しかしながら、PE の発症および進展において、いかに胎盤でアデノシンシグナルが増幅および維持され、PE の病態形成に至るか、そのメカニズムの詳細は未だ明らかとされていない。また、最近、我々は、胎盤で発現亢進した転写因子 Hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) が、アンジオテンシン II 1 型受容体に対する自己抗体 (AT₁-AA) や炎症性サイトカイン (LIGHT) によって誘導される PE の病態機序において重要な役割を果たすことも報告した²⁾。興味深いことに、アデノシン経路において重要な分子である、アデノシン変換酵素 CD73 や、A2B アデノシン受容体は、HIF-1 α の転写ターゲットとして知られ、腸管の虚血性障害や慢性腎疾患の発症に関与し重要な役割を果たすことが知られている。本発表においては、胎盤で亢進したアデノシンシグナル経路により惹起される PE 病態について、および転写因子 HIF-1 α の役割に着目して遂行している研究結果を報告する。

参考文献

1. Takayuki Iriyama, Kaiqi Sun, Nicholas F. Parchim, Jessica Li, Cheng Zhao, Anren Song, Laura A. Hart, Sean C. Blackwell, Baha M. Sibai, Lee-Nien L. Chan, Teh-Sheng Chan, M. John Hicks, Michael R. Blackburn, Rodney E. Kellems, Yang Xia. Elevated Placental Adenosine Signaling Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia. *Circulation*, 131(8):730-741, 2015
2. Takayuki Iriyama, Wei Wang, Nicholas F. Parchim, Anren Song, Sean C. Blackwell, Baha M. Sibai, Rodney E. Kellems, Yang Xia. Hypoxia-Independent Upregulation of Placental Hypoxia Inducible Factor-1 α Gene Expression Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension*, 65(6):1307-1315, 2015