

## 〈2〉妊娠高血圧症候群の成因へのエンドグリンの関与の解明

～可溶性エンドグリン産生阻害剤を用いた重症型発症予防法の確立にむけて～

### The involvement of endoglin in the pathogenesis of preeclampsia

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科 小谷 友美

妊娠高血圧症候群は、未だに母児ともに予後不良な疾患である。児は子宮内胎児発育遅延を合併し、新生児医療の進歩によりその生存率は改善したものの、脳障害などの後遺障害が問題となる。他方、母体では、HELLP 症候群や脳血管障害といった重篤な合併症が問題となっている。病態は絨毛外絨毛細胞（EVT）の母体脱落膜への浸潤不全による胎盤低形成にあるとされるものの、未だ不明な点が多いために、有効な予防法や治療法が確立されていない。癌研究領域での endoglin(Eng)が細胞浸潤へ関与するという報告およびに妊娠高血圧症候群胎盤では Eng 発現が増加するという報告に着目し、Eng が胎盤低形成に関与しているかどうかを検討した。妊娠第1半期に摘出した子宮標本において、anchoring cell column 内の cytotrophoblast に強く発現を認め、脱落膜から子宮筋層に浸潤していく EVT には発現低下を認めた。EVT における Eng の発現を検討したところ、絨毛 EVT 細胞株の HTR-8/SVneo 細胞において Eng 遺伝子のノックダウン(shEng)を行い、遊走能、浸潤能を検討したところ、いずれも有意な増加を認めた (P<0.01)。shEng 細胞では uPA の発現および活性が亢進しており (P<0.01)、uPA 阻害剤により浸潤能の亢進は抑制された。また、Eng ノックダウンによる分泌型 Eng の分泌低下の影響の可能性を否定するために分泌型 Eng を添加して検討したが、浸潤能に変化は認められなかった。以上の結果より、膜結合型 Eng が uPA の発現を介し、EVT の浸潤を抑制している可能性が示唆された。さらに、マイクロアレイ解析により shEng では遺伝子発現の違いを検討したところ、Platelet-activating factor receptor および ADAM10 が浸潤・接着促進因子で増加しており、逆に浸潤・接着抑制因子では decorin が低下していた。これらの因子も Eng の機能に関与している可能性が示唆された。

#### 参考文献

1. Mano, Yukio; Kotani, Tomomi; Shibata, Kiyozumi; et al. The Loss of Endoglin Promotes the Invasion of Extravillous Trophoblasts. ENDOCRINOLOGY, 152, 4386-4394, 2011.
2. Hattori, Yuka; Kotani, Tomomi; Sumigama, Seigi; et al. ENDOGLIN KNOCKDOWN ATTENUATED THE SUPPRESSIVE ROLE OF ANGIOTENSIN II ON EXTAVILLOUS TROPHOBLAST INVASION. PLACENTA, 32, A63-A63, 2011.