

〈7〉妊娠時のイオントランスポーターNKCC1/2の発現・機能変化の解析 ー妊娠高血圧症候群及び子癇におけるNKCC1/2の役割の解明をめざしてー

浜松医科大学医学部神経生理学講座 井上 浩一

妊娠時の妊娠高血圧症候群（子癇前症）や子癇の発症は先進諸国でもいまだ数%に及び、周産期の母児障害の大きなリスクとなっている。その原因にはさまざまな要因が挙げられているが、明確なメカニズムは不明である。また現在使われている降圧剤もあまり効果的でないとされ、いまだ根本的な対策がないのが現状である。病態が進行した状態である子癇では多くの症例で脳浮腫が認められるが、高血圧と脳浮腫という主症状から、我々は細胞内に Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- を汲み入れるイオン輸送体であるNKCC1及びNKCC2がこの病態形成に関与しているのではないかと考えた。それを検証するために、予備実験として β -エストラジオール(E2)を投与し大脳皮質神経細胞の初代培養を行ったところ、過去の報告が示唆するように、細胞内 Cl^- 濃度($[\text{Cl}^-]_i$)が増加することを見出した。このことはNKCCの活性が上昇していることを示唆している。この現象が生体内で起こった場合、妊娠の進行に伴い体内へのイオン貯留、引き続き水分貯留がおこり、高血圧や脳浮腫を起こすとも考えられる。そこで、妊娠の有無でのNKCC1の発現量を調べたが、明確な変化は認められなかった。ところが、NKCCの活性調節に関与するリン酸化酵素であるSPAKのリン酸化状態を調べたところ、妊娠マウスの大脳皮質で有意に減少がみられた。しかし、腎臓や肝臓などその他の臓器では明確な変化は認められなかった。これらのことから、E2等の増加によりNKCCの活性化がおこるため、正常な妊娠では、大脳で代償性にその活性低下を促すシグナルが作用している可能性がある。