

〈1〉胎盤特異的遺伝子導入による妊娠高血圧症モデルマウスの作製

大阪大学微生物病研究所 附属感染動物実験施設 伊川 正人

血圧上昇と尿タンパクに代表される妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）は、妊産婦の約 1 割で発症し、妊産婦死亡原因の 1 ～ 3 割を占める。胎盤異常が原因とされるものの、モデル動物が存在しないために、発症メカニズムの解明や治療法の開発には至っていない。一方、妊娠高血圧症候群の誘因・増悪因子としては soluble FLT1 (sFLT1) や soluble endoglin (sENG)、Placental Growth Factor (PGF) 等の血管新生関連因子が近年注目されている。

そこで本研究ではレンチウイルスベクター (LV) を用いた胎盤特異的な遺伝子導入法により、sFLT1 をマウスの胎盤特異的に過剰発現させることで妊娠高血圧症候群モデルマウスの作製を試みた。

透明帯を除去したマウス胚盤胞に EGFP もしくはヒト sFLT1 (hsFLT1) を発現するレンチウイルスベクター (LV-EGFP もしくは LV-hsFLT1) を感染させて、偽妊娠マウスの子宮に移植した。LV-hsFLT1 処理群では胎盤特異的に作られた hsFLT1 が母体血中を循環し、妊娠 16 日目以降には有意な血圧上昇が認められた。妊娠 18 日目には LV-EGFP 処理群（収縮期 / 拡張期が 104.0 ± 0.80 / 71.0 ± 2.6 mmHg）に対して LV-hsFLT1 処理群では 117.4 ± 2.1 / 82.3 ± 2.9 の高値を示した。さらに妊娠 18 日目の LV-hsFLT1 処理群では尿タンパク (Alb/Cre) 値が 7.47 ± 0.61 と LV-EGFP 処理群 (5.27 ± 0.74) より有意な上昇を認めた。なお分娩により胎盤が脱落すると、高血圧および尿タンパクともに正常値に回復した。次に我々は、LV-hsFLT1 処理群にプラバスタチンを連日投与することにより (5ug/day)、母体血中の PGF が誘導され、さらに PGF の過剰発現が血中 hsFLT1 濃度を減少させると同時に高血圧の予防効果を示すことを明らかにした。本研究により、我々の作製した遺伝子組み換えマウスが妊娠高血圧症候群を理解するだけでなく、その予防・治療法開発のモデルとして有用であることが示された。

参考文献

1. Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, Hasuwa H, Saito-Fujita T, Morioka Y, Takakura N, Kimura T, Okabe M. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A, 108 (11): 1451-5, 2011.