

〈9〉 妊娠病理における一酸化窒素(NO)の役割—特に妊娠中毒症の免疫学的機序による病態形成におけるNOの関与について—

中塚 幹也

岡山大学医学部産科婦人科学教室

私達は、常位胎盤早期剥離や絨毛羊膜炎での胎盤障害の過程で、誘導型NO産生酵素(iNOS)が誘導され、NOとSuperoxideの反応物で強力なoxidantであるPeroxynitriteが産生され、胎盤絨毛細胞がApoptosisを起こすことを報告してきた。このような酸化ストレスは、その他の疾患でも胎盤を傷害し胎児死亡や胎児発育遅延を起こすと考えられる。

妊娠中毒症、SLE、抗リン脂質症候群症例の胎盤におけるNO産生

妊娠中毒症、SLE、抗リン脂質症候群症例の胎盤では、iNOSの発現は亢進し、Peroxynitriteの発生を示すNitrotyrosineは強度に検出され、Apoptosisも増加していた。また、Pulsed Doppler Ultrasonographyで測定した子宮胎盤血流は不良となっていた。

血管内皮細胞に対する妊娠中毒症妊婦血清の影響

妊娠中毒症妊婦の血清添加により血管内皮細胞培養系でのNO産生は亢進したが、これは主にiNOSの発現亢進によるものであり、血管内皮型NO産生酵素は反対に抑制されていた。また、細胞増殖、細胞遊走性は抑制された。

iNOSに比較的選択的な阻害剤であるAminoguanidineや蛋白分解酵素阻害剤であるNafamostat mesilateによりこれらは回復した。

Advanced glycation endproducts(AGE)のヒト絨毛細胞への影響

Advanced glycation endproducts(AGE)は糖尿病、自己免疫疾患、喫煙などで産生、蓄積され、血管障害、臓器障害をきたす。ヒト絨毛にはReceptor for AGE(RAGE)が見られた。分離、培養したヒト絨毛細胞にAGE修飾Albuminを添加すると、炎症性chemokineでCCR-5のligandであるMIP-1 α 、MIP-1 β の分泌は、用量依存的に亢進したが、RANTESの分泌亢進はわずかであった。また、用量依存性にApoptosisが見られた(12mg/mlで約30%)。このMIP-1 α の上昇、Apoptosis亢進はAminoguanidineやNafamostat mesilateにより抑制された。

参考文献

1. 中塚幹也ほか. 妊娠中毒症と血流動態 母体の上腕動脈, 眼動脈, 子宮動脈の検討. 日本妊娠中毒症学会雑誌, 9 : 105 ~ 108, 2001.
2. 野口聡一, 中塚幹也ほか. 重症妊娠中毒症妊婦血清による血管内皮細胞増殖, cell migration抑制に対する protease 阻害剤の効果. 日本妊娠中毒症学会雑誌, 9 : 157 ~ 158, 2001.