

氏名	玉田 祥子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第6036号
学位授与の日付	令和元年9月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Relationship between Intracellular Signaling of the (Pro)renin Receptor and the Pathogenesis of Preeclampsia ((プロ) レニン受容体を介した細胞内シグナルと妊娠高血圧腎症の病態との関係)
--------	---

論文審査委員	教授 和田 淳 教授 大塚文男 准教授 渡邊豊彦
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

妊娠高血圧腎症 (PE) の病態はいまだ完全には解明されていないが、近年、(プロ) レニンの関与が報告されている。そこで本研究は、PE の病態における、絨毛細胞の (プロ) レニン受容体[(P)RR]を介した細胞内シグナルの関与を明らかにすることを目的とした。

本研究の結果では、PE 妊婦の血清中の活性化 (プロ) レニン濃度は妊娠中期と比較して、妊娠後期で有意に上昇していた。また、PE 妊婦の胎盤では、低酸素誘導因子 (HIF-1 α) と(P)RR の発現が増加していた。続いて、ヒト絨毛細胞株である HTR-8/SVneo 細胞を、低酸素条件下でリコンビナント (プロ) レニンを付加して培養した結果、HIF-1 α 、(P)RR、エンドセリン-1 (ET-1) の mRNA 発現量がいずれも増加していた。PE の胎盤では、低酸素状態によって増加した(P)RR の細胞内シグナルを介して、ET-1 の産生が増加し、PE の主症状である高血圧の発症に関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

妊娠高血圧腎症(PE)の病態に (プロ) レニンの関与が報告されているが、その詳細なメカニズムは明らかにされていない。

本研究では、PE 妊婦の胎盤で (プロ) レニン受容体[(P)RR]の発現が上昇し、さらに PE 妊婦の血清中活性化 (プロ) レニンが妊娠中期と比較して妊娠後期で有意に上昇することを見出した。ヒト絨毛細胞株の実験で、低酸素条件下かつ (プロ) レニン存在下において、HIF-1 α 、(P)RR、エンドセリン-1 の mRNA 発現が上昇した。

委員からは PE に対する創薬の方向性について質問があった。本研究者は (プロ) レニン-(P)RR 結合阻害によって細胞内シグナルを抑制することによって、治療効果を発揮するのではないかと、その可能性について回答した。

本研究は、胎盤の低酸素状態が (P)RR を増加させ、その細胞内シグナルの増強を介してエンドセリン-1 の産生が増加し、高血圧の発症に関与していることを示唆しており、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。