

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 野元 正崇

論 文 題 目

Upregulation of ENDOU in cytotrophoblasts from placenta complicated with preeclampsia and fetal growth restriction

(胎盤サイトトロホブラストでの ENDOU の発現上昇は、妊娠高血圧腎症における胎児発育不全の原因となる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 高橋 義行
名古屋大学教授

委員 内田 広夫
名古屋大学教授

委員 門松 健治
名古屋大学教授

指導教授 梶山 広明

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、胎児発育不全を呈した妊娠高血圧腎症 (PE-FGR) と正常妊娠との間で、胎盤の cytotrophoblast のプロテオームパターンが異なることを示した研究である。パスマウエイ解析では oxidoreductase activity の有意な増加が確認された。発現強度の差次的変化を認めたタンパク質では、PE-FGR の胎盤における APOA1、ENDOU、MTPN の発現レベルを免疫組織化学染色によって評価し、APOA1 と ENDOU の発現が対照群に比較して有意に上昇していることを確認した。本研究の方法論は、他の胎盤が関与する産科疾患へ応用が可能であり、疾患ごとに対する新たな治療標的の発見につながる発展性を見出したものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 妊娠高血圧腎症の危険因子として高血圧や腎疾患、自己免疫疾患など基礎疾患の有無が挙げられる。例数が少ないため隠れた基礎疾患の有無で結果が誤った解釈となる可能性がある。症例を増やし妊娠高血圧腎症の危険因子によって分類されたプロテオーム解析を行えば、より確度が高いマーカーの発見や発症予防、治療法の開拓に発展する可能性がある。

2. 産科疾患の網羅的解析では癒着胎盤における mRNA の発現や妊娠高血圧腎症における羊水・母体血清での蛋白質発現を検討した報告がある。胎盤形成不全による FGR は胎児自体の染色体は正常であり、胎盤自身の直接的な変化を見る上では、胎盤の幹細胞様の細胞である cytotrophoblast を利用したことは適切であると考えられる。

3. Oxidoreductase activity に関わる分子として CYP19A1 が同定されたが、FGR との関連性について既報があり、性ステロイド代謝の関連が想定されている。GPX (glutathione peroxidase) の isoform も変化しており、胎盤における酸化ストレスや鉄の代謝の影響が胎児発育遅延につながっている可能性が示唆された。

4. Cytotrophoblast は trophoblast の幹細胞様の細胞として認識されている。本研究では単離するにあたり HLA-ABC 陰性かつ CK-7 陽性の細胞を使用した。分子細胞学的な分類によれば N 末端切断型 p65 蛋白質の発現確認が特徴的とされる (より厳密な細胞群での研究であれば今後の検討事項)。本研究で用いた Cytotrophoblast は形態学的に単核細胞で、分化型である extravillous trophoblast や syncytiotrophoblast の特徴とされる HLA-G や hCG がそれぞれ陰性であることが確認されており、純度が高い Cytotrophoblast を単離していると判断できる。幹細胞様と言われる所以を回収された細胞で確認すれば、より疾患特異性が高い結果が得られる可能性がある。

発見された ENDOU は現段階では機能不明であるが、SARS-CoV-2 感染における妊娠高血圧腎症様の症状との関連性には非常に興味を持たれる研究である。

本研究は胎児発育不全の治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	野元正崇
試験担当者	主査 高橋義行		副査 ₁ 内田広夫	
	副査 ₂ 門松健治		指導教授 梶山広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cytotrophoblastのプロテオームに用いた症例の選択基準について2. 産科疾患における網羅的解析について3. oxidoreductase activityの変化と疾患の関連性について4. 胎盤からの細胞の単離法とそのバリデーションについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				