

## 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 牛田 貴文

論 文 題 目

Molecular hydrogen ameliorates several characteristics of preeclampsia in the Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) rat model

(子宮内灌流圧低下 (RUPP) による妊娠高血圧腎症ラットモデルにおける分子状水素の有効性の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

室原豊明



名古屋大学教授

委員

高橋雅英



名古屋大学教授

委員

荒川定親



名古屋大学教授

指導教授

吉川史隆



## 論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧腎症は酸化ストレスとの関連が多数報告されている。今回、子宮内灌流圧低下（RUPP）による妊娠高血圧腎症モデルラットを作成し、新規の抗酸化剤である分子状水素の有効性を確認した。妊娠中の分子状水素投与により、母獣・胎盤における酸化ストレスの改善を認め、高血圧や子宮内胎児発育不全が軽減した。また、*in vitro* 実験において、絨毛細胞のモデルとして使用される細胞株（BeWo 細胞）において、 $H_2O_2$  による酸化ストレス刺激による抗血管新生因子 sFlt-1 の上昇と、分子状水素による改善を認めた。この結果、今後妊娠高血圧腎症患者に対して、分子状水素が新規の治療薬となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 妊娠初期の胎盤形成不全により、胎盤内で虚血再灌流障害による酸化ストレスが発生することが報告されている。妊娠高血圧腎症では、DNA 酸化ストレスマーカーである 8-OHdG、間接的な酸化的損傷マーカーである d-ROMs、脂質酸化ストレスマーカーである MDA が上昇することが報告されている。
2. 妊娠高血圧腎症における胎盤は正常胎盤と比較して小さく、組織学的に梗塞巣を認める。また、絨毛でのフィブリン沈着や壊死、また胎盤内の螺旋動脈の血管壁は厚く、内腔が狭いことが知られている。一方動物モデルでは、ヒト同様正常胎盤と比較し、有意に小さいが、HE 染色による組織学的検討では、差は認めなかった。
3. 妊娠高血圧腎症発症のメカニズムとして、妊娠初期の螺旋動脈の remodeling 不全による胎盤虚血が発生する。そのため、HIF-1 上昇し、それに伴い sFlt-1 が上昇する。sFlt-1 は VEGF レセプターの soluble form であり、sFlt-1 の上昇により VEGF が減少する。
4. *In vitro* 実験において、分子状水素の濃度変化による効果については、今回の実験では検討していないが、他の文献では、ある一定レベルまでは濃度依存性に効果が認められており、同様の結果が予測される。
5. 分子状水素は、母体・胎盤における酸化ストレスの改善を認め、母体高血圧をある程度緩和させたものの、クリップを使用した物理的血流遮断（RUPP）による胎盤・胎児血流までは改善しなかったと考える。そのため、胎児発育不全の改善は有意差があるもののわずかであり、流産率までは改善を認めなかったと考える。

本研究は、妊娠高血圧腎症発症のメカニズム、新規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	牛田 貴文
試験担当者		主査	室原豊明	高橋雅英
		指導教授	吉川史隆	
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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"> <li>1. 妊娠高血圧腎症と酸化ストレスの関連性について</li> <li>2. 妊娠高血圧腎症（ヒト・ラットモデル）の胎盤の組織学的変化について</li> <li>3. 抗血管新生因子（sFlt-1）や、HIF-1, VEGFとの関連性について</li> <li>4. <i>In vitro</i>実験において、分子状水素の濃度変化による効果について</li> <li>5. 高血圧の改善は認めるが、胎児発育や胎児流産率が改善しなかった理由について</li> </ol> <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>				