

## 審査の結果の要旨

氏 名 本田 貴宏

本研究は、胎生初期から発現し胎児における正常な血管と血球形成を調節する事により胎児初期発生に重要な役割を果たすことが知られている VEGF-VEGFR システムについて、まず始めに胎生中期から後期の胎児と胎盤に於ける生物学的な関与の解析を試みた。次にこれらの解析を行うことにより妊娠中毒症に高頻度に伴い依然として効果的で有効な治療法が存在しない子宮内胎児発育遅延 (IUGR; intra-uterine growth retardation) に対する新たな治療概念である子宮内胎児治療 (IUFT; intra-uterine fetal treatment) の樹立という臨床応用について考察を行った。さらに文献的考察より本治療概念の臨床応用を行う際に考慮すべき副作用発症の有無についての生物学的な解析も併せて試みたものであり、下記に示す結果が得られている。

1. 妊娠中期より後期の妊娠マウスの腹腔内への rhVEGF の反復投与による VEGF-VEGFR システムの活性亢進は胎児体重の減少を引き起こすことが示された。この事をより明確にするために rhVEGF 投与期間中に胎盤を容易に通過すると考えられる VEGFR 阻害剤の 2 回投与を行ない、VEGFR 阻害剤投与群はコントロール群に匹敵する程度への胎児体重の回復を認めたことも示された。解剖時に得られた胎盤における VEGFR-1, 可溶型 VEGFR-1, VEGFR-2 の mRNA 発現を半定量的 RT-PCR 法で確認したところ、特に妊娠中毒症で発現が上昇し母体血圧上昇と母体腎病変を引き起こすと考えられている可溶型 VEGFR-1 は VEGFR 阻害剤投与群で上昇しないことが示された。
2. 妊娠後期の短期間 rhVEGF の反復投与による VEGF-VEGFR システムの活性亢進により胎盤の浮腫様変化が生じることが示された。VEGFR 阻害剤併用投与群はコントロール群に近い程度にまで浮腫様変化が改善することが示された。

3. 妊娠後期の単回 rhVEGF 母体血管内投与による VEGF-VEGFR システムの活性亢進により胎盤において非常に広範囲なフィブリン沈着を伴った高度な鬱血を発症することが示された。この変化は rhVEGF 投与後短時間で出現し時間経過によって減少することも併せて提示された。この結果により 1、2 の実験時に得られた胎盤での各薬剤投与群間におけるフィブリン沈着の相違が有意に認められなかった原因が血液凝固に引き続き生じる線溶のためである可能性が示唆されたとの説明がなされた。さらに胎盤における低酸素誘導などによる VEGF 発現上昇が胎盤の胎児側での血流循環不全と胎盤の浮腫による母児間の拡散障害を主徴とした胎盤機能不全を引き起こし、結果として胎児体重の減少すなわち子宮内胎児発育遅延の原因となりうることの説明がされた。
4. マウス胎児に於ける VEGF 発現低下と引き続く肺成熟の低下の関連が既に報告されている。VEGF-VEGFR システム活性亢進の阻害系における胎児肺成熟への影響をするため VEGF-VEGFR システムの活性亢進の実験時に用いた同量の VEGFR 阻害剤を単独で投与した。免疫組織化学染色切片の強拡大下観察の結果、肺サーファクタント陽性の肺胞細胞数はコントロール群との間に有意な差が認められなかったことが示された。

以上に示された結果から、本研究は今まで未知に等しく且つ有効な治療法が存在しない妊娠中毒症に高頻度に伴う胎児側異常である胎盤へのフィブリン沈着亢進や子宮内胎児発育遅延に対する治療を目的とする臨床応用への可能性を、VEGF-VEGFR システム活性の詳細な解析により初めて提言したものである。文献的考察も加えて胎児側と母体側の双方における妊娠中毒症発症のメカニズムとそれに関連する治療概念についての考察が含まれており、さらに同治療概念の主作用と共に副作用発症可能性についても生物学的解析により言及されているものである。妊娠中毒症発症の解明および新しい治療概念の確立に大きく貢献したと考えられ、博士の学位の授与に値するものと考えられる。