

学 位 論 文 要 旨

氏 名 和田 貴子



論 文 題 目

血管内皮成長因子による黄体機能調節機構の解明と
妊娠維持・早産予防への応用

指 導 教 授 承 認 印

馬 島 正 隆



血管内皮成長因子による黄体機能調節機構の解明と

妊娠維持・早産予防への応用

氏名 和田 貴子

早産の約 50%は原因不明の機序で生じる。早産児は致死率および有病率が高く、また出生後にも様々な医学的、精神的ケアを必要とすることが多いが、医療が進んだ現在でもなお、早産率は減少していない。少子化が進む現代の社会において、障害のない健康な児を世に送り出すためにも、早産の原因究明が必要である。本論文は、病的血管新生のみならず、性周期における卵胞の発育、黄体形成・維持、受精卵の着床などにおいて重要な役割を演じている血管内皮成長因子（VEGF）の黄体機能調節と妊娠維持における意義を検討したものである。

本論文では、ICR マウス（10～20 週齢）を交配し、膣栓を認めた日を day（d）0.5 とし、d13.5 を妊娠中期、d16.5 を妊娠後期、そして d18.5 を分娩直前期とした。まず初めに、妊娠中期以降の黄体における VEGF の役割を明らかにするため、d13.5、d16.5 及び d18.5 の正常マウスにおいて、黄体の組織化学的および機能的評価を行った。その結果、黄体細胞と血管内皮細胞には VEGF とその 2 型受容体である VEGFR-2 が発現しており、両分子の発現量は d13.5 から d18.5 にかけて減少することが明らかとなった。VEGF-VEGFR-2 経路は血管の構造維持および機能調節に関与しているため、黄体内の血管密度と血管内皮細胞に特異的に結合するレクチンを用いた灌流血管（血流が保たれている血管）の可視化法により、血液循環障害の可能性について検討したところ、血管密度は分娩直前期までほとんど変化しないものの、灌流血管密度はこの間に著しく減少することが示された。また、この時、黄体内には著しいフィブリンの沈着が認められた。従って、VEGF の発現量低下は、黄体内血管の退縮よりも、むしろ無灌流血管（血流のない血管）を増加させることによって黄体内の循環不全を引き起こすものと考えられた。黄体内に生じる循環不全は、黄体機能を変化させる可能性があるため、血漿中プロゲステロン濃度を指標として黄体の機能を評価するとともに、摘出子宮筋の収縮性についても検討を行った。血漿中プロゲステロン濃度は妊娠後期まで高値を維持したが、分娩直前期に急激に低下した。そして、分娩直前期のマウスから摘出した子宮筋において、妊娠中・後期では認められなかった自発性収縮が観察されるようになった。これらの現象が VEGF の作用低下に起因するか否かについて、低分子 VEGF 阻害薬（KRN633）を用いて検討を行った。KRN633 を妊娠中期の d13.5 から連日経口投与したところ、d16.5 までに 70%のマウスが分娩に至った。KRN633 を d13.5 から 3 日間投与した早産直前期 d16.5 のマウスでは、対照の d16.5 マウスと比較して黄体内の灌流血管密度が有意に減少しており、またフィブリン沈着量の増大が認められた。さらに、血漿中プロゲステロン濃度の低下と子宮筋の収縮性亢進が観察

された。一方、単離黄体からのプロゲステロン分泌量を測定したところ、正常分娩直前期 d18.5 の黄体では有意に減少していたものの、KRN633 投与による早産直前期 d16.5 では減少は認められなかった。従って、正常な妊娠期間を経て分娩に至る場合は、黄体細胞からのプロゲステロン分泌量低下に加えて、産生されたプロゲステロンが黄体内に生じた血流障害のため循環へ移行できなくなることが、血漿中プロゲステロン濃度の低下を招くと考えられた。一方、VEGF の作用低下により早産に至る場合は、黄体細胞のプロゲステロン分泌能にはほとんど変化が認められないため、黄体内の血流障害によるプロゲステロンの循環への移行障害が主な原因と考えられた。

以上の結果より、妊娠中期以降の黄体において、VEGF が血流の維持に重要な役割を演じていることが示唆された。正常な黄体機能を維持するためには十分な黄体血流が必要であり、妊娠中期に VEGF の作用が低下すると、早産に至ることが明らかとなった。これは、黄体血管における VEGF の作用低下が血栓形成を促進し、その結果生じる血流障害を引き金として、黄体で産生されたプロゲステロンの循環への移行量減少、血漿中プロゲステロン濃度低下、子宮筋収縮性亢進、分娩、という一連の反応が起こったことによるものと考えられた。

早産には感染性と非感染性のものがある。感染性早産は原因が明らかで、適切な対応策が確立しているが、非感染性早産の機序に関しては不明な点が多く、亢進した子宮筋の収縮を抑制する等の対症療法に頼らざるを得ないのが現状である。本論文において、循環不全に起因する妊娠黄体の機能低下が、非感染性早産のリスクを高める可能性が示唆された。ヒトにおけるプロゲステロンの産生部位は、妊娠初期では卵巣黄体であるが、妊娠 12 週以降には胎盤へ移行するため、この初期の妊娠黄体の機能低下が、それ以降のプロゲステロン産生部位となる胎盤の形成に影響を与える可能性も考えられる。従って、妊娠中に正常な黄体機能を維持するための血栓形成抑制および血流障害改善に向けた薬物療法が、効果的な早産予防のアプローチになることが期待される。