

論文内容の要旨

報告番号		氏名	赤坂 珠理晃
Involvement of Receptor for Advanced Glycation Endproducts in Hypertensive Disorders of Pregnancy 妊娠高血圧症候群におけるRAGEの関与			

論文内容の要旨

妊娠高血圧症候群(PE/HDP)は未だ母児にとって生命学的・神経学的予後不良を招く疾患である。PE/HDPの危険因子に肥満があり、PE/HDPと肥満には密接な関係があるとされているが、それらをつなぐ重要な因子に脂肪がある。脂肪組織は脂肪の貯留のみならず、内分泌・代謝・免疫・炎症に関わる重要臓器である。妊娠高血圧症候群の病態生理学的特徴に過剰な炎症が挙げられるが、その機序は不明な点が多い。本研究では脂肪細胞培養実験を行い、PE/HDPにおける脂肪細胞の炎症の関与について検討した。

まず初めにPE/HDP患者血清は炎症を引き起こす液性因子を含んでいるのではないかと考え、ヒト成熟内臓脂肪細胞に血清を10%で添加した培地で培養した。血清はPE/HDP群、対照として正常妊婦の血清(以下NP群)を用いた。培養後の脂肪細胞を回収しreal-time RT-PCRでmRNA発現を血清添加培養後24時間で測定したところ、IL-6, HMGB1, RAGE, CCL2のmRNA発現がPE/HDP群でNP群に比して有意に発現上昇していた。そこで「AGE/HMGB1→RAGE→IL-6/CCL2 mRNA→IL-6/CCL2発現」という経路があるという仮説を立てた。ヒト培養脂肪細胞SW872細胞をAGE, HMGB1で刺激したところIL-6, CCL2 mRNA発現が有意に上昇した。次にsiRAGEを導入してRAGEをノックダウンしたところAGE, HMGB1で刺激してもIL-6, CCL2 mRNAの上昇は認められなくなった。マウスモデルを用いた実験でLPSはPE/HDPを引き起こすことが分かっている。SW872細胞にLPSを添加して培養したところ、SW872細胞においてIL-6, CCL2 mRNA発現が上昇し、培養上清をELISAで測定したところIL-6, CCL2の蛋白発現も上昇していた。次にsiRAGEを導入したところLPSで刺激してもIL-6, CCL2 mRNAの上昇は認めなくなり、IL-6, CCL2蛋白発現も上昇しなくなった。

以上の結果より、脂肪細胞においてPE/HDPの危険因子である糖尿病、炎症、感染症などで増加したAGE, HMGB1, LPSがRAGEを介してIL-6およびCCL2の発現上昇をもたらす、PE/HDPにおける炎症に関与することが示唆された。