



Plasma adiponectin concentrations and placental adiponectin expression in preeclamptic women

市田, 耕太郎

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4056

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004056>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	市田 耕太郎
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 1860 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 19 年 9 月 25 日

【 学位論文題目 】

Plasma adiponectin concentrations and placental adiponectin expression in preeclamptic women
(妊娠高血圧症候群女性におけるアディポネクチンの血中濃度と胎盤での発現に関する研究)

審 査 委 員

主 査	教 授	松尾 雅文
	教 授	藤澤 正人
	教 授	川端 真人

【緒言】

脂肪細胞は生物学的活性物質のアディポサイトカインを分泌する内分泌臓器である。アディポサイトカインには、レプチン、レジスチン、TNF- α 、アンジオテンシノーゲン、ブラミノゲンアクチペーター1、インターロイキン 6、アディポネクチンなどが属する。アディポネクチンは 244 個のアミノ酸からなる 30 kDa の蛋白質であり、ヒト脂肪細胞の cDNA のシークエンスより同定された。アディポネクチンは抗動脈硬化作用、血管内皮細胞への単球接着に対する作用、cyclic-AMP-protein kinase A と nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) を介した血管内皮細胞での抗炎症作用など様々な代謝および恒常性維持に関する重要な役割を担っている。

肥満、2 型糖尿病患者において低アディポネクチン血症が確認され、その程度はインスリン抵抗性や高インスリン血症と密接に関連している。さらに、低アディポネクチン血症が高血圧や心血管病変の発症にも関連するとされ、血中アディポネクチン濃度はこれら疾患の予知マーカーとしての役割も期待されている。産科領域においては、妊娠糖尿病の発症と低アディポネクチン血症との関連性が報告されている。

上記のごとく、アディポネクチンは全身の内分泌代謝系の調節や血管内皮細胞の機能維持において重要な役割を担っていることから、全身性の血管内皮細胞機能障害として捉えられている妊娠高血圧症候群の発症機序に、アディポネクチンが重要な役割を果たしていることが推察され、本研究開始の端緒とした。

【対象および方法】

本研究では、15 名の健常非妊娠女性、81 名の正常血圧妊婦、27 名の妊娠高血圧症候群、23 名の産褥女性を研究対象とした。多胎妊婦、糖尿病、腎障害、HELLP 症候群、子癇発作、その他の合併症妊婦は対象外とした。各々の群で血中アディポネクチン濃度を、ELISA 法を用いて測定した。さらに、正常血圧妊婦と妊娠高血圧症候群より得られた胎盤におけるアディポネクチンの局在を免疫組織染色法にて検討した。

【結果】

各対象群において、年齢、BMI および検体採取時の妊娠週数などの背景に偏りはなかった。血中アディポネクチン濃度は、健常非妊娠女性 ($8.15 \pm 3.05 \mu\text{g/ml}$)、正常血圧妊婦 (妊娠初期: $7.28 \pm 4.62 \mu\text{g/ml}$ 妊娠中期: $6.93 \pm 3.75 \mu\text{g/ml}$ 妊娠後期: $7.47 \pm 3.32 \mu\text{g/ml}$)、産褥期 ($6.06 \pm 3.16 \mu\text{g/ml}$)、および妊娠高血圧症候群 ($4.92 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$) であった。非妊時から正常妊娠、産褥と妊娠経過の進行に伴い、血中アディポネクチン濃度は低下する傾向は認めたものの有意な差はなかった。一方、妊娠高血圧症候群では血中アディポネクチン濃度は非妊娠女性、正常血圧妊婦および産褥女性に比べて有意に低かった。

胎盤の免疫組織学的検討では、正常血圧妊婦における妊娠後期の絨毛血管内皮細胞にアディポネクチンの局在は認められなかったが、妊娠高血圧症候群では絨毛血管内皮細胞に

アディポネクチンの局在を認めた。

【考察】

本研究により、正常血圧妊婦において血中アディポネクチン濃度は非妊時から産褥期にかけて低下傾向を示したものの、有意な変動をきたさないことが明らかになった。一方、妊娠高血圧症候群では血中アディポネクチン濃度は有意の低値を示した。

また、妊娠高血圧症候群の絨毛血管内皮細胞にはアディポネクチンの局在を認めたが、正常血圧妊婦の絨毛血管内皮細胞にはアディポネクチンの局在は認められなかった。

Kajantie らと Cseh らは我々と同様に、正常妊娠では血中アディポネクチン濃度は妊娠の進行とともに、有意差はないが低下傾向にあったと報告している。また、Shinohara らも、妊娠高血圧症候群では血中アディポネクチン濃度が正常妊婦と比較して有意に低値であることを認め、その一因として妊娠高血圧症候群に見られる血管内皮細胞の機能不全と関連している可能性を示唆している。

一方、我々の研究成績と相反する文献も散見される。D'Anna らと Ramsey らは近年、妊娠高血圧症候群における“paradoxical”な血中アディポネクチン濃度の上昇を報告している。妊娠高血圧症候群における高アディポネクチン血症の原因として、妊娠に伴う脂肪細胞量の変化や進行する血管内皮細胞の障害に対する 2 次的な生体反応、アディポネクチン抵抗性、腎機能の変化、アディポネクチン複合体の割合の変化による活性型アディポネクチンの量の変化などが推測されている。さらに、血中アディポネクチン濃度は BMI が 25kg/m^2 以上で低下し、 25kg/m^2 以下では増加したという文献もみられる。

以上のように、妊娠高血圧症候群における血中アディポネクチン濃度に関しては報告者間で差が見られるが、アディポネクチン代謝との関連を解明することは妊娠高血圧症候群の病態解明に繋がると考えられ、今後の研究が必須である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第1862号	氏名	市田 耕太郎
論文題目	Plasma adiponection concentrations and placental adiponectin expression in preeclamptic women 妊婦高血圧症候群女性におけるアディポネクチンの血中濃度と胎盤での発現に関する研究		
審査委員	主 査 松尾 雅文 副 査 川口 孝典 副 査 藤澤 正人		
審査終了日	平成 19 年 5 月 16 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

アディポネクチンは抗動脈硬化作用、血管内皮細胞への単球接着に対する作用、血管内皮細胞での抗炎症作用など様々な代謝および恒常性維持に関する重要な役割を担っている。産科領域においては、妊娠糖尿病の発症と低アディポネクチン血症との関連性が報告されている。
アディポネクチンは全身の内分泌代謝系の調節や血管内皮細胞の機能維持において重要な役割を担っていることから、全身性の血管内皮細胞機能障害として捉えられている妊娠高血圧症候群におけるアディポネクチンについて検討した。
【対象および方法】
本研究では、15名の健常非妊娠女性、81名の正常血圧妊婦、27名の妊娠高血圧症候群、23名の産褥女性を研究対象とした。多胎妊婦、糖尿病、腎障害、HELLP症候群、子癇発作、その他の合併症妊婦は対象外とした。各々の群で血中アディポネクチン濃度をELISA法を用いて測定した。さらに、正常血圧妊婦と妊娠高血圧症候群より得られた胎盤におけるアディポネクチンの局在を免疫組織染色法にて解析した。
【結果】
各対象群において、年齢、BMIおよび検体採取時の妊娠週数などの背景に偏りはなかった。血中アディポネクチン濃度は、健常非妊娠女性 ($8.15 \pm 3.05 \mu\text{g/ml}$)、正常血圧妊婦（妊娠初期： $7.28 \pm 4.62 \mu\text{g/ml}$ 妊娠中期： $6.93 \pm 3.75 \mu\text{g/ml}$ 妊娠後期： $7.47 \pm 3.32 \mu\text{g/ml}$ ）、産褥期 ($6.06 \pm 3.16 \mu\text{g/ml}$)、および妊娠高血圧症候群 ($4.92 \pm 2.04 \mu\text{g/ml}$) であった。非妊時から正常妊娠、産褥と妊娠経過の進行に伴い、血中アディポネクチン濃度は低下する傾向は認められたものの有意な差はなかった。一方、妊娠高血圧症候群では血中アディポネクチン濃度は非妊娠女性、正常血圧妊婦および産褥女性に比べて有意に低かった。
胎盤の免疫組織学的検討では、正常血圧妊婦における妊娠後期の絨毛血管内皮細胞にアディポネクチンの局在は認められなかった。ところが、妊娠高血圧症候群では絨毛血管内皮細胞にアディポネクチンの局在を認めた。

