

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

申 美和

専攻分野：麻酔学

コース：

指導教授：舘田 武志

主論文の題目：

Thrombomodulin Improves Maternal and Fetal Conditions  
in an Experimental Pre-eclampsia Rat Model

(トロンボモデュリンは実験的  
子癇モデルラットにおいて  
母体・胎児の状態を改善する)

共著者：

Hirofumi Hino, Midori Tamura, Bunpei Ishizuka, Mamoru  
Tanaka, Nao Suzuki, Takeshi Tateda

緒言

妊娠高血圧症候群/子癇(pregnancy induced hypertension/ pre-eclampsia: PE)の発生機序は未だ不明な点が多く、根本的な治療法も確立していない。近年、らせん動脈の不十分なリモデリング化による胎盤の虚血が主因であると提唱されている。胎盤が慢性的な低酸素環境に曝され、vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)-1やエンドグリン等が増加し、母体の血管内皮障害が生じると考えられている。トロンボモデュリン(TM)は血管内皮に存在し、トロンビン量を調節するほか、血管内皮保護作用を有する。本研究ではTMのPEの病

態に対する改善効果を検証するため、PE ラットモデルを作成し、子宮胎盤および児の血流速度、酸素分圧を計測するとともに母体および児の状態を評価した。

#### 方法・対象

41 匹の Wistar 系ラットを正常妊娠群 (C 群)、正常妊娠+TM 群 (CT 群)、PE ラット群 (P 群)、PE+TM 群 (PT 群) の 4 群に分類し実験を施行した。P 群と PT 群では妊娠 6 日目から nitric oxide 合成酵素阻害薬 (L-NAME) を 3 mg/kg/day で経口投与し、妊娠 14 日目に lypopolysacalide 1 µg/kg を腹腔内に単回投与した。CT 群と PT 群では妊娠 17 日目から 4 日間、recombinant-TM (rTM) を静脈投与した。妊娠 21 日目にペントバルビタール麻酔下で母体・胎児状態 (平均動脈圧、死産率、児体重、児大脳重量) を観察し、laser-doppler 血流計による子宮胎盤血流速度、酸素分圧計による胎盤および児大脳酸素分圧、血中 VEGFR-1 値を測定し、rTM の効果を比較検討した。

なお本研究は聖マリアンナ医科大学動物実験委員会 (承認 1106011 号) の承認を得たものである。統計は一元配置分散分析を用い、多重比較には Tukey または Kruskal-Wallis 検定を用い、危険率 5%未満を有意とした。

#### 結果

P 群では有意に平均動脈圧、VEGFR-1 値、死産率が高く、胎児発育不全を認めた ( $p < 0.05$ )。また、P 群では子宮胎盤血流速度は有意に低値 (C vs. P 群 :  $9.4 \pm 1.8$  vs.  $7.0 \pm 1.6$  ml/100g/min、 $p < 0.05$ ) であったが、rTM はこれを有意に改善した (PT 群 :  $12.3 \pm 1.6$  ml/100g/min、 $p < 0.001$ )。この有意差は胎盤・児大脳酸素分圧でも認められた。加えて

rTMはVEGFR-1値、児体重、児大脳重量を改善した。PT群では死産率の改善傾向を認めた(p=0.077)。PT群では平均動脈圧は高値であり、rTMによる改善効果は認めなかった。

## 考察

本研究において、PEモデルでは子宮胎盤血流速度、児大脳・胎盤酸素分圧の著しい低下が認められた。一般的にPEではアンチトロンビン(AT)が減少し、このATの減少によりトロンビンの増加が生じる結果、過凝固状態となっている。さらに、エンドトキシンの刺激により単球やマクロファージから産生されるTNF- $\alpha$ により外因系凝固が活性化し、トロンビンが増加する。一方、TNF- $\alpha$ は線溶系にも作用し、プラスミノゲン活性阻害因子やウロキナーゼ活性型因子を減少させるため、これらの複合因子が子宮血流速度および酸素分圧の低下に影響を与えた可能性がある。

本研究のPEモデルにおいて、rTMの投与により胎盤血流速度および酸素化が改善し、胎児体重、胎児大脳重量を増加させた。このことは胎盤の血流破綻と酸素化の改善が胎児発育不全の改善に関与したことが示唆される。同様に血流増加により虚血胎盤からの活性酸素が減少したことやrTMが有する血管内皮保護作用がVEGFR-1の減少に重要な役割を果たしていると推定される。

トロンビンはその受容体であるprotease activated receptor (PAR)-1を通じて炎症の調節に関与し、様々なサイトカインや作動物質を増加させることにより血管内皮障害を生じさせる。また、トロンビンは直接的にVEGFR-1を増加させる。従って、rTMはトロンビンを阻害し、PAR-1の過剰活性を阻害することで治療効果を得たと考えられる。

一方、本研究ではrTM投与によって高血圧の改善を認めなかった。ト

ロンビンは通常は内皮依存性の血管拡張をおこすが、トロンビンや PAR-1 が過剰産生している状況下では持続性収縮を生じることが報告されている。また、酸化ストレスによる受容体の感受性低下によりトロンビン除去後も持続性収縮が継続することが報告されており、同様な機序により rTM の改善効果が生じなかった可能性も示唆された。

## 結論

本研究では、PE モデルラットにおいて rTM 投与により局所循環改善により胎児発育不全の改善、VEGFR-1 値の低下が認められた。rTM の改善効果における詳細な機序は不明であるが rTM は PE に対する新しい治療薬となる可能性がある。