

Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction

清木場, 亮

<https://hdl.handle.net/2324/5068175>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : (c) The Author(s) 2022

氏名： 清木場 亮

論文名： Mitochondrial dysfunction-induced high hCG associated with development of fetal growth restriction and pre-eclampsia with fetal growth restriction

(ミトコンドリア機能障害により誘発される高hCGは胎児発育不全と胎児発育不全合併の妊娠高血圧腎症の発症に関連している)

区分： 甲

論文内容の要旨

胎児発育遅延(FGR; fetal growth restriction)およびFGRを伴う妊娠高血圧腎症(PE/FGR; pre-eclampsia with FGR)は、高レベルのヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG; human chorionic gonadotropin)およびミトコンドリア機能障害と関連している可能性のあるハイリスクな周産期疾患である。しかし、これらの要因が胎盤機能にどのような影響を与えているかに関してはほとんど分かっていない。そこで我々は、ミトコンドリア機能障害と高hCGの発現がFGRとPE/FGRの胎盤機能にどのような影響を与えているかを調査した。まず、両疾患の胎盤において、hCG β と成長分化因子15(GDF15; growth and differentiation factor15)がmRNAおよびタンパク質レベルで上昇していることが分かった。また、Ang2、IP10、sFlt1、IL8、IL1B、TNF α などの抗血管新生因子もmRNAレベルでアップレギュレートされていた。さらに、ミトコンドリアの翻訳調節因子(p32)の発現が、両疾患において低下しており、ミトコンドリアDNAにコードされたCOXIおよびCOXIIのタンパク質の発現も低下していた。In vitroにおいて、培養細胞へのhCG処理により、Ang2、IP10、IL8、TNF α のmRNAの発現が、p38、JNK経路を介して、hCGの用量に依存して増加していた。さらに、ミトコンドリア翻訳阻害剤は、HIF1 α の安定化を通じてhCG β の発現を増加させ、IL8およびTNF α のmRNA発現を増加させた。これらの結果は、ミトコンドリアの翻訳機能障害によるhCGの上昇が、FGRとPE/FGRの病因に重要な役割を果たしていることを明らかにした。