

# 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

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 目野 主税 副査 九州大学 教授 田尻 達郎

### 論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：

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。申請者らは、ミトコンドリア機能障害と高hCGの発現が原因不明の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 $\beta$ 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を明らかにした。また、Ang2、IP10、sFlt1、IL8、IL1B、TNF $\alpha$ 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。ミトコンドリアDNAにコードされたCOXIおよびCOXIIの蛋白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 $\alpha$ 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 $\alpha$ の安定化を介してhCG $\beta$ の発現を増加させ、IL8およびTNF $\alpha$ のmRNA発現を増加させた。これらの結果から、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が明らかとなった。

以上の成績は、この方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。