

# 妊娠高血圧マウス

筑波大学大学院・生命環境科学研究所(先端学際領域センター) 深水 昭吉

## ●はじめに

妊娠中毒症は、2005年から妊娠高血圧症候群と位置づけられ、病態解明のターニングポイントに差し掛かっている<sup>1)</sup>。この成因は、本態性高血圧と同様に「単一因子」で引き起こされるのではなく、多因子機能の破綻と捉えられている。また、その多因子の中にも様々な「環境因子」と様々な「遺伝因子」が存在し、これらが複雑に絡み合って発症するといえる。(図1)。妊娠中毒症の病態形成を解明するには、この“複雑な遺伝子機能の相互作用(=ネットワーク制御)”を理解していかななくてはならない。妊娠中毒症は、古来より妊娠時に発症する重篤な病態として認識されつつも疾患形成メカニズムは未解明のままであり、その原因の一つとしてモデル動物の開発が遅れていたことが挙げられる。しかし、分子生物学と発生工学の技術を応用してマウスなどのモデル動物に導入された単一の遺伝子作用によって、複雑な病態を表現できるようになりつつある。我々の開発した「妊娠高血圧マウス」を紹介したい。

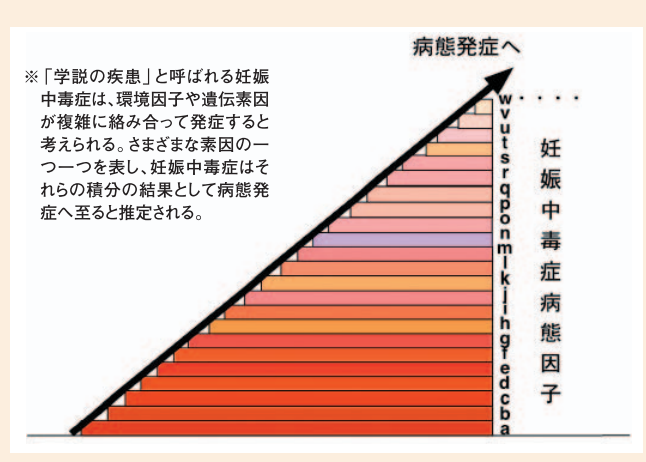


図1 多因子機能疾患である妊娠中毒症

## 妊娠高血圧モデルマウス

レニン-アンジオテンシン(RA)系は、『酵素レニン-基質アンジオテンシノーゲン-不活性型アンジオテンシンペプチド-アンジオテンシン変換酵素(ACE)&キマーゼ-血管収縮ペプチド・アンジオテンシンII-アンジオテンシンII受容体』から形成される受容体シグナルネットワークシステムとして作用している(図2)。我々は、RA系活性化型の妊娠高血圧マウスを開発し解析を続けている。ヒトレニンとヒトアンジオテンシノーゲンの反応は厳密な種特異性があり、マウス体内で単独に発現させたとしても、ヒトレニンとマウスアンジオテンシノーゲン、もしくはヒトアンジオテンシノーゲンとマウスレニンは反応せず、血圧は上昇しない<sup>2)</sup>。

しかし、ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子導入(hAG)マウスのメスに、ヒトレニン遺伝子導入(hRN)マウスのオスを交配させると、メスマウスでは、妊娠後期の血圧上昇が認められた。このことは、胎児-胎盤で産生されるヒトレニンが母体血中に放出され、母体のヒトアンジオテンシノーゲンと反応し、過剰のアンジオテンシンII(AII)が産生されることによってひき起こされることが明らかとなった<sup>3)</sup>(図3)。さらに、我々は妊娠高血圧マウスにおいて、心肥大、胎盤組織変化、胎児の子宮内発育遅延(IUGR)を見いだしている<sup>4,5)</sup>。RA系において、血圧上昇や組織傷害を引き起こす受容体として、アンジオテンシンII 1型受容体(AT1)が知られている。そこで、我々はhAGマウスの母体からAT1を遺伝的に欠損させたメスマウスに、hRNオスマウスを交配させたところ、妊娠後期の血圧上昇、心肥大、胎盤の組織変化、IUGRが改善された<sup>4)</sup>。このことは、この妊娠高血圧マウスの病態変化において、AT1が大きく関与していることを示している(図3)。

最近になって、ヒトの妊娠中毒症患者の血清中にAT1に対する活性化型自己抗体が存在すること<sup>6)</sup>や、また、ヒトの大網動脈でブラジキニン受容体とAT1受容体がヘテロダイマーを形成すること<sup>7)</sup>などが報告され、妊娠中毒症患者で認められるAII感受性の亢進に関与していることが示唆されている。

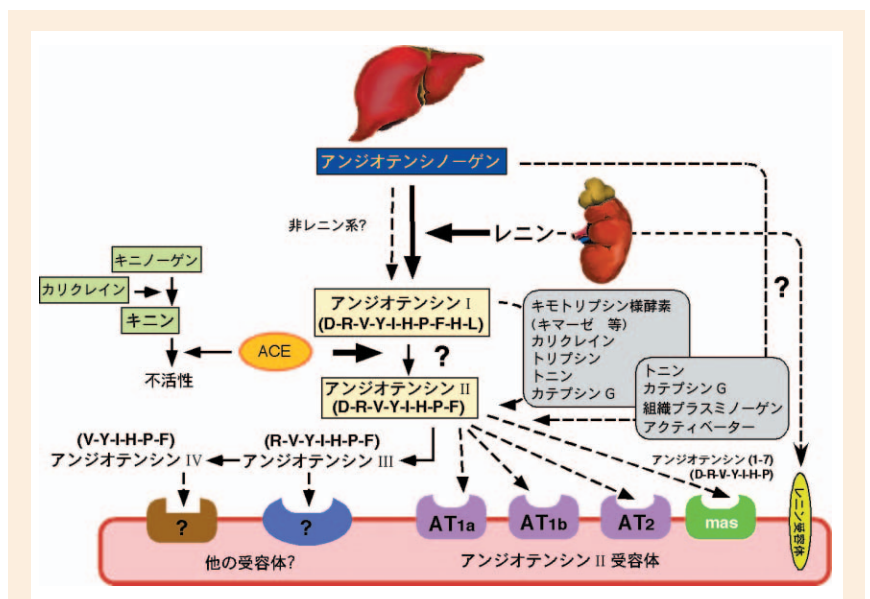
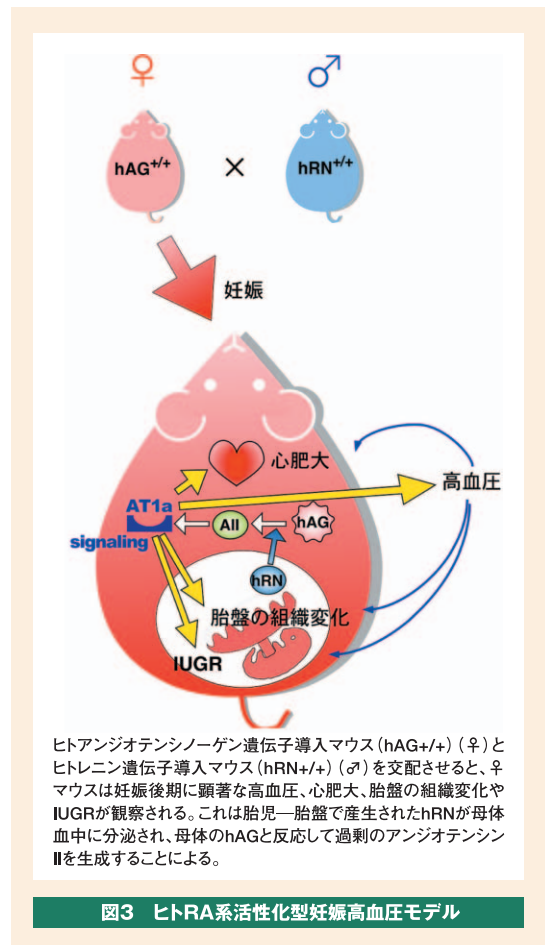


図2 レニン-アンジオテンシン系のシグナル受容体ネットワーク

## ●まとめ

これまで、子宮動脈結紮モデルやエンドトキシンショックモデルなど、妊娠中毒症の生理学的変化を反映したモデル動物の利用により、数多くの病態形成因子が類推されてきた。さらに、近年、ゲノムプロジェクトによる遺伝子データベースの構築や、高精度マイクロアレイ解析技術を代表とする遺伝子解析技術の著しい向上により、妊娠中毒症病態に関連する多くの遺伝因子の同定がなされつつある。これら技術を駆使して、自然発症型妊娠中毒症モデル動物の詳細な特質解析を進めるとともに、発生工学的的手法により遺伝的背景がより明確な妊娠中毒症モデル動物を開発することが必要である。また、従来の生理解析モデルと遺伝子改変モデルを効果的に組み合わせることで、ネットワーク制御の破綻から発生すると推定される妊娠中毒症の病態発症メカニズムのより分子基盤に根差した解析が可能となるものと期待される。さらには、正常妊娠時に胎盤においてどのような遺伝子発現プロファイルを取るかを明らかにし、重要な遺伝子機能を同定することによって、改めて病態モデルを議論できるのではないだろうか。

また、ごく最近、スイス連邦・ジェノバ医科大学のアントナラキス教授ら<sup>8)</sup>は、単一性遺伝病研究の重要性を再確認することが必要であることを述べている。酵素-受容体-シグナル伝達系ネットワークによって構築されているRA系を研究することは、血圧病態を中心とした単一遺伝子研究としても、また、多因子ネットワーク研究としても極めて貴重な機会である。“遺伝子”(導入または欠損)は究極の『微分』であり、結果として表れてくる表現型は『積分』と考えられる。そのような考えに立脚することで、新しいアイデアを提案し、妊娠高血圧マウスの解析を続けている。



## 参考文献

- 1). 妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へー過去から未来へー 日本妊娠高血圧学会編、2005、メディカルビュー社、東京
- 2). Fukamizu A, Sugimura K, Takimoto E, Sugiyama F, Seo MS, Takahashi S, Hatae T, Kajiwara N, Yagami K, Murakami K: Chimeric renin-angiotensin system demonstrates sustained increase in blood pressure of transgenic mice carrying both human renin and human angiotensinogen genes. J Biol Chem 1993; 268: 11617-11621.
- 3). Takimoto E, Ishida J, Sugiyama F, Horiguchi H, Murakami K, Fukamizu A: Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen. Science 1996; 274: 995-998.
- 4). Saito T, Ishida J, Takimoto-Ohnishi E, Takamine S, Shimizu T, Sugaya T, Kato H, Matsuoka T, Nangaku M, Kon Y, Sugiyama F, Yagami K, Fukamizu A: An essential role for angiotensin II type 1a receptor in pregnancy-associated hypertension with intrauterine growth retardation. FASEB J 2004; 18: 388-390.
- 5). Takimoto-Ohnishi E, Saito T, Ishida J, Ohnishi J, Sugiyama F, Yagami K, Fukamizu A: Differential roles for rennin and angiotensinogen in the feto-maternal interface to the development of complications of pregnancy. Mol Endocrinol 2005; 19: 1361-1372.
- 6). AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U: Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. Nat Med 2001; 7: 1003-1009.
- 7). Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudenhausen JW, Haller H, Luft FC: Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. J Clin Invest 1999; 103: 945-952.
- 8). Antonarakis SE, Beckmann JS: Mendelian disorders deserve more attention. Nat Rev Genet 2006; 7: 277-282.