

妊娠中毒症における血清中 soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor -1 (sVEGFR-1) の意義

甲賀かをり, 大須賀 穰, 武谷 雄二

東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻産科婦人科学講座

はじめに

妊娠中毒症は、妊娠合併症のなかでもっとも頻度が高く、しばしば胎児だけでなく母体をも死に至らしめる原因となる疾患として、古来より恐れられてきた。しかし今なおその病因・病態は不明な点が多く、発症予知、予防法、治療法が確立されていないのが現状である。この疾患に関して、最近、soluble VEGF receptor-1 (可溶性VEGF受容体-1, sVEGFR-1, sFlt1) の関与を示唆する知見が相ついで報告された。本稿では筆者らの報告を含め、これらの知見を紹介する。

妊娠中毒症と血管内皮細胞傷害

妊娠中毒症は高血圧、タンパク尿、浮腫を3主徴とするが、この病態すべてを一元的に説明するものとして、近年、血管内皮細胞の機能異常が注目されている。つまり、血管収縮能の異常、血管透過性の亢進などが本病態の原因となっているというものである。さらに最近では、妊娠中毒症では、妊娠初期よりトロホブラストの子宮らせん動脈への侵入が障害されており、子宮胎盤循環不全が生じ、その結果、胎盤から母体全身の血管内皮細胞を傷害する因子が産生されることにより本病態が完成するという説が唱えられるようになった [1, 2]。しかし、具体的にどんな因子がその責任を担っているかに関しては、いくつかの候補があげられているが、決定的なものは見つかっておらず、おそらく複数の因子が複合的に関与していると考えられている。

連絡先：甲賀かをり, 東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻産科婦人科学講座,
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
TEL: 03-3815-5411
FAX: 03-3832-3067
E-mail: kawotan-ky@umin.ac.jp

VEGF, PIGFとそのレセプターシステム

vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PIGF) は代表的な血管新生因子であり、これまでも妊娠中毒症との関連を示唆する研究が報告されてきていたが、それらの血中濃度が本症で低下しているという報告と上昇していると報告が混在するなど、一定の見解は得られていなかった。一方、soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1, sFlt1:可溶性) は、膜貫通型 VEGFR-1 の mRNA から splicing を受けて mRNA が産生され、膜貫通型 VEGFR-1 とは別のタンパクとして合成されるものだが [3], 図1のように、VEGF および PIGF と膜貫通型 VEGFR-1 との結合を競合的に阻害し、アンタゴニストとして作用することが知られている。

妊娠中毒症妊婦の血清中sVEGFR-1濃度

以前より、sVEGFR-1 は非妊婦や男性の血清中には存在せず、妊娠中の女性の血清中に特異的に存在することが知られていた [4]。筆者らは、妊娠中毒症妊婦と、年齢および週数をマッチさせた正常妊婦より血清を採取し、sVEGFR-1 濃度を測定した。すると、妊娠中毒症妊婦 (n=31) の血清中sVEGFR-1 濃度は、正常対照群 (n=52) に比し、有意に高値であった (7791 vs. 1132 pg/mL, 中央値, $p < 0.0001$)。また図2に示したように、正常妊婦では妊娠週数と血清中sVEGFR-1 濃度の間に正の相関を認めたが ($r = 0.570, p < 0.0001$)、妊娠中毒症妊婦では両者の間に相関を認めなかった ($r = -0.130, p = 0.476$)。また分娩後は両群とも血清中sVEGFR-1 濃度は著しく減少した [5, 6]。同様の所見は、Maynardら [7], Tsatsarisら [8] によっても報告され、さらに Chaiworapongsaらは血漿中sVEGFR-1 濃度は妊娠中毒症の重症例ほど、また早期に発症するものほど高値であることを報告している [9]。

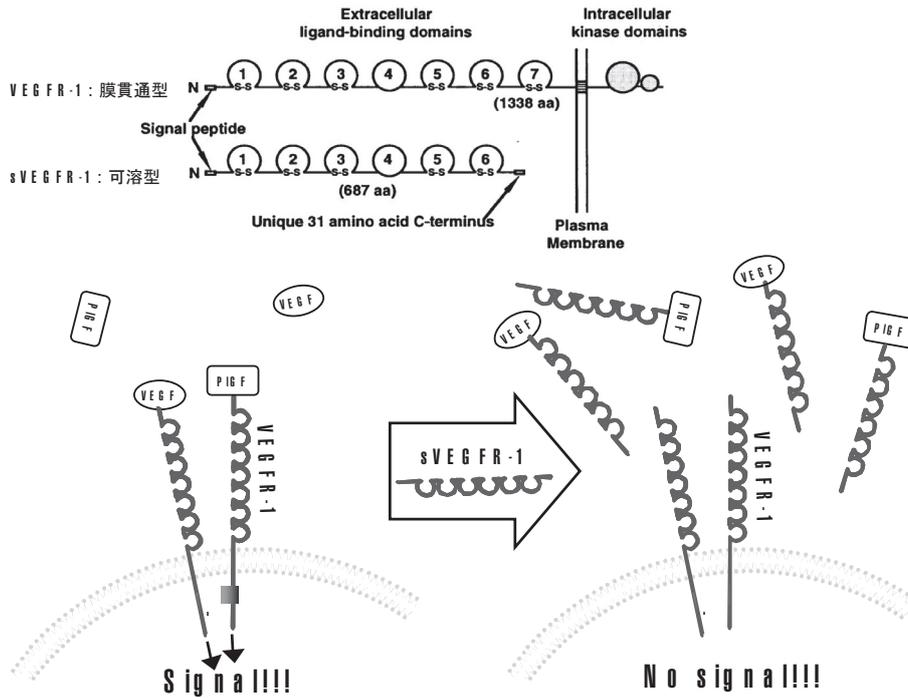


図1 VEGF, PlGFとレセプターシステム 文献 [3] より改変

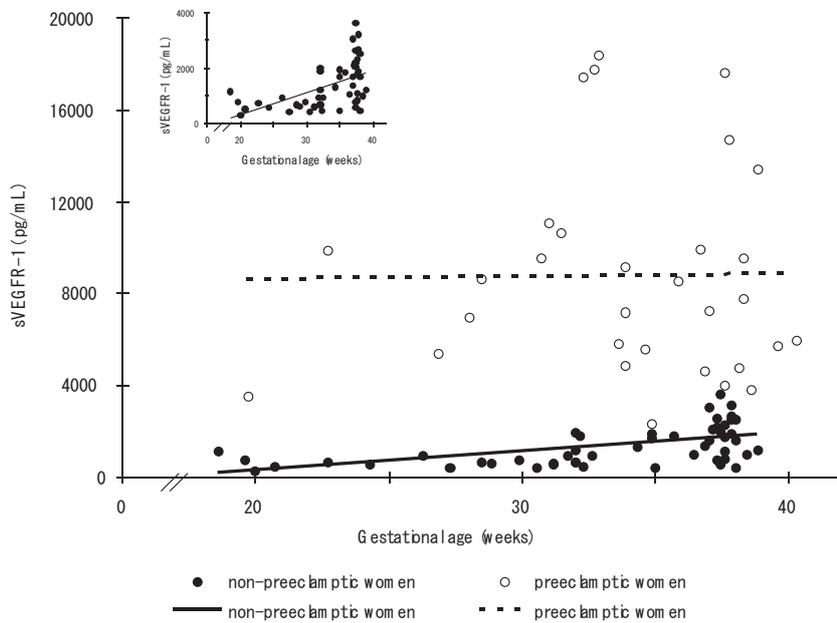


図2 正常妊婦 (n=52) および妊娠中毒症妊婦 (n=31) の妊娠週数ごとの血清中sVEGFR-1濃度の散布図。正常妊婦の図はY軸を拡大して左上に別途掲載した。正常妊婦では妊娠週数と血清中sVEGFR-1濃度間に正の相関を認めたと (直線: $r=0.570$, $p<0.0001$)、妊娠中毒症妊婦では両者の間に相関を認めなかった (破線: $r=-0.130$, $p=0.476$)。文献 [5, 6]

血清中sVEGFR-1濃度は妊娠中毒症の発症前から上昇しているか？

次に、この妊娠中毒症患者での血清中sVEGFR-1濃度が本症発症に先立って上昇しているかどうかについて検討する。筆者らの妊娠初期（平均妊娠週数12.1週）の血清を用いた検討では、図3に示すように将来妊娠中毒症を発症する妊婦（n=17）の血清中sVEGFR-1濃度は、発症しなかった対照妊婦（n=51）に比し、有意に高値であり（724.0 vs. 585.7 pg/mL, 中央値, p=0.0367）、将来妊娠中毒症を発症する妊婦では、妊娠初期の時点から、血清中sVEGFR-1の濃度が上昇していると考えられた[6]。これに関しては、米国の2つの大規模な前方視的nested-control studyがあり、LevineらはNew England Journal of Medicine誌に血清中sVEGFR-1濃度は妊娠中毒症の発症5週間前から上昇すること[10]、またThadhaniらはfirst trimesterの血清中sVEGFR-1濃度とfree PIGF濃度を組み合わせることで妊娠中毒症のハイリスク群を抽出することができること[11]を報告し、この物質が妊娠中毒症のマーカーとなる可能性も示唆され注目された。

sVEGFR-1は妊娠中毒症の病態形成にどのように関与するか？

はじめに述べたように、妊娠中毒症の病態形成には、血管内皮細胞の傷害が関与していると考えられている。この点に関して、血中に増加しているsVEGFR-1が全身の血管内皮細胞にどのような影響を与え、どのような臨

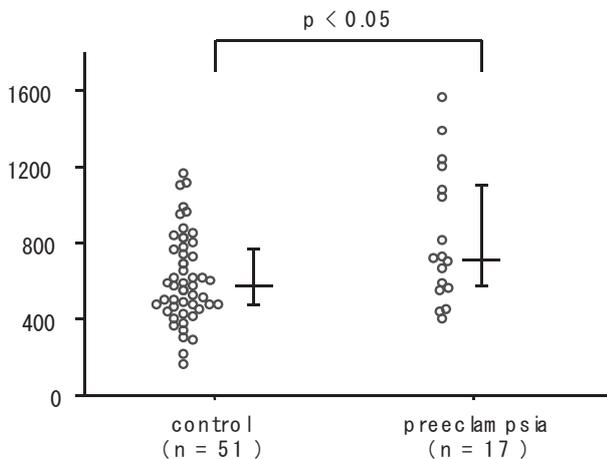


図3 正常妊婦 (control, n=51)および将来妊娠中毒症を発症した妊婦 (preeclampsia, n=17)の血清中sVEGFR-1濃度。中央水平線；中央値, 上下水平線；25-75%。文献[6]

床症状を惹起する可能性があるかがいくつか検討されている。MaynardらはsVEGFR-1が*in vitro*で血管内皮細胞の管腔形成を妨げ、VEGF, PIGFの血管拡張作用を抑制すること、さらに*in vivo*で妊娠ラットに高血圧、タンパク尿を誘発させることができたと報告している[7]。またSugimotoらはマウスにsVEGFR-1を投与したところ、糸球体内皮細胞が傷害され、タンパク尿が出現したと報告している[12]。これらの報告より、sVEGFR-1が妊娠中毒症の病態形成において、血管内皮細胞の傷害を惹起し、血管内皮障害を起こす因子として重要な役割を担っているものと考えられる。

血中sVEGFR-1の由来、なぜ妊娠中毒症で高値となるのか？

前述のとおり、sVEGFR-1は、妊婦で特異的に血中に認められ[4]、また胎盤に多く発現していることから[4]、血中sVEGFR-1のほとんどは胎盤由来と考えられている。このことは血清中のsVEGFR-1が分娩後は著明に減少する事実からも裏付けられる。また妊娠中毒症妊婦の胎盤、トロホプラストではsVEGFR-1の産生が亢進しているという報告もあり[8, 13]、妊娠中毒症妊婦の血中sVEGFR-1の増加は、主に胎盤での産生亢進に起因するものと考えられる。さらに、血中sVEGFR-1が妊娠中毒症の諸症状が顕在化するよりも前から上昇を始めることから、その胎盤での産生亢進も、症状発症に先んじていると考えられる。

しかし、なぜ妊娠中毒症を発症するような妊婦では、妊娠の早い時期から、胎盤、トロホプラストでのsVEGFR-1の産生が亢進するのかは未だ不明である。トロホプラストの*in vivo*の培養系では、VEGFを阻害すると侵入能が減少することが知られ[13]、Nagamatsuらは低酸素がトロホプラストでのsVEGFR-1の産生を刺激すると報告している[14]。これらの事実より、胎盤局所に着目すると、いったんトロホプラストでのsVEGFR-1産生が亢進すれば、トロホプラストの子宮らせん動脈への侵入が障害され、子宮胎盤循環不全が生じ、胎盤の酸素濃度は低下し、さらにトロホプラストでのsVEGFR-1の産生が亢進するという悪循環が生じるという仮説がたてられる。しかし、これまでの報告からは、このトロホプラストでのsVEGFR-1産生の亢進が、sVEGFR-1の発現を調節する遺伝子レベルで起こっているprimaryな現象なのか、あるいはまず他の因子が原因となってトロホプラストの子宮への侵入が阻害されたために、後から誘導されるsecondaryな現象なのかは明らか

かだけでなく、今後の研究課題となっている。

今後の展望

sVEGFR-1に関連するこれらの研究成果により、これまでそのリガンドであるVEGFおよびPIGFの機能だけでは説明のつかなかった妊娠中毒症の病態形成に関して、多くの新たな知見が加えられることになった。また臨床的にも、血液中のsVEGFR-1の濃度が妊娠中毒症の発症を予知するマーカーとなる可能性、さらには、血液中の本因子を除去することが本疾患の予防・治療に結びつく可能性も示唆された。

しかし、前記のように、妊娠中毒症を発症する妊婦でなぜ胎盤でのこの物質の産生が亢進するのかなど、未解明な疑問も残されている。そもそも、なぜこのような母体の全身血管内皮細胞を攻撃する因子が、生理的な状態であっても胎盤から産出され、妊婦の全身に循環し、妊娠経過に伴ってその量が増加していくのか、そこには何か合目的な生理的意義があるのかは全く不明であり、また非常に興味深いことでもある。つまり、そこには妊娠中毒症の病態を理解するための土台となりうる、正常な妊娠経過における胎児・胎盤・母体血管内皮の未知なる生理的機能を知るためのヒントが隠されていると考えられるのである。

今後もこのsVEGFR-1に関連した、妊娠中毒症の病因・病態の解明につながる研究、および臨床応用にむけてのさらなる試みが期待される。

謝辞

本総説で紹介した研究成果は、ゐのはな同窓会学外研究助成 (No.03031) によるものの一歩である。

文 献

1. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK (1989) Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161, 1200-1204.
2. Roberts JM, Lain KY (2002) Recent Insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 23, 359-372.
3. Kendall RL, Thomas KA (1993) Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 10705-10709.
4. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, Lammoglia R, Charnock-Jones DS (1998) A vascular endo-

thelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod* 59, 1540-1548.

5. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, Takeda S, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y (2003) Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2348-2351.
6. 甲賀かをり, 大須賀 稔, 吉野 修, 広田 泰, 藤井知行, 矢野 哲, 堤 治, 武谷雄二 (2003) 妊娠中毒症における血清中soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) の意義. *日本妊娠中毒症学会雑誌* 11, 3-6.
7. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2003) Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111, 649-658.
8. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, Schaaps JP, Cabrol D, Frankenne F, Foidart JM (2003) Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 5555-5563.
9. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S (2004) Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 190, 1541-1547.
10. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA (2004) Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 350, 672-683.
11. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP, Ecker J, Karumanchi SA (2004) First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 770-775.
12. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R (2003) Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 278, 12605-12608.
13. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, Alitalo K, Damsky C, Fisher SJ (2002) Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 160, 1405-1423.
14. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Li Z, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y (2004) Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression under reduced oxygen: An implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* (in press).