

MW11-2 二本鎖 RNA は Toll-like receptor3 を介して満期胎盤由来合胞体栄養膜細胞にアポトーシスを誘導する

国立成育医療研究センター免疫アレルギー・感染研究部¹, 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター²
本村健一郎¹, 左合治彦²

【目的】胎盤には Toll-like receptor (TLR) が発現しており, TLR を介した自然免疫応答が早産, 妊娠高血圧症候群, SGA 等の合併症に関与しているとされているが, その具体的な機序は明らかにされていない。我々は TLR を介した自然免疫応答が絨毛を傷害して胎盤機能不全を惹起し妊娠合併症の原因となるという仮説を立て, 満期胎盤由来栄養膜細胞とマウスモデルを用いてその機序を検討した。【方法】本研究は倫理委員会の承認を得て実施した。満期胎盤から栄養膜細胞 (tPHT) を分離し, 混入した HLA class I 陽性細胞を磁気ビーズで除いて純化した。96 時間培養して合胞体栄養膜細胞 (STB) 様細胞に分化した細胞を用いた。tPHT の TLR の mRNA 発現を RT-PCR により確認し, また各 TLR のリガンドで刺激し IL-6 および IL-8 の産生量を比較した。細胞死を Caspase activity assay を用いて検討した。さらに野生型マウスの妊娠 15.5 日目に TLR 3 リガンド (Poly I : C) 400 μ g を静注し, 胎盤のアポトーシスを TUNEL 法で評価し, 胎児体重の測定を行った。【成績】純化後の tPHT には TLR3 の mRNA が特異的に発現しており, 各 TLR リガンド刺激の中で Poly I : C にのみ強く反応して IL-6, IL-8 を産生した。また Poly I : C 刺激でのみ tPHT に細胞死が誘導された。この際 Poly I : C の濃度依存性に Caspase3/7 活性の上昇が見られ, 誘導されている細胞死はアポトーシスであった。さらに Poly I : C iv によりマウス胎盤に TUNEL 陽性細胞が増加し, 胎児体重が有意に減少した。【結論】TLR3 のリガンドであるウイルスあるいは傷害を受けた細胞由来の二本鎖 RNA は, TLR3 を介して STB のアポトーシスを誘導し, 胎盤機能不全・妊娠合併症発症に関与している可能性が示された。

MW11-3 母体血清中 PIGF, sFlt-1, sEnd, PAPP-A 値は妊娠高血圧症候群の発症時期及び胎児発育不全合併の有無と関連する

和歌山県立医大

南條佐輝子, 溝口美佳, 山本 円, 岩橋尚幸, 小林 彩, 谷崎優子, 城 道久, 太田菜美, 八木重孝, 南佐和子, 井篁一彦

【目的】妊娠高血圧症候群 (PIH) では, 血清中の free placental growth factor (PlGF), pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) が低下し, soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), soluble endoglin (sEnd) が増加する。PIH では早期に妊娠終了せざるを得ない症例が多く, 特に胎児発育不全 (FGR) 合併症例や早発型 PIH は管理が困難であり児予後は不良である。今回我々は, 母体血清中のマーカーを検討することにより, PIH への FGR 合併の有無や発症時期との関連性を解析した。【方法】同意のあった PIH+FGR 群 (PF 群) 27 名, PIIH 単独群 (P 群) 65 名, FGR 単独群 (F 群) 49 名, 週数をマッチさせた早産群 (C 群) 13 名から分娩時に血清を採取し, 血清中の PIGF, sFlt-1, sEnd, PAPP-A を ELISA 法により測定した。【成績】血清 PIGF 値は PF 群, P 群, F 群, C 群において 75.4 ± 25.6 , 135.5 ± 15.4 , 127.6 ± 13.9 , 392.7 ± 193.6 [M $\pm$ SD] pg/ml と PF 群は P 群や C 群と比較して有意に低値であった。sFlt-1 値は 36841.4 ± 5308.9 , 20143.7 ± 1804.9 , 11049.6 ± 1640.2 , 6928.7 ± 1959.8 pg/ml と PF 群は P 群, F 群, C 群いずれと比較しても有意に高値であり, sEnd 値も sFlt-1 と同様の相関を認めた。PAPP-A 値も PF 群は P 群, F 群, C 群いずれに対しても有意に低値であった。PIH の発症時期についても同様に早発型と遅発型で検討すると, 早発型で有意な PIGF 低値, sFlt-1, sEnd 高値, PAPP-A 低値を示した。【結論】FGR を合併する PIH と PIIH 単独, FGR 単独における血清中のマーカーの比較では, より重症と考えられる FGR 合併 PIH や早発型 PIH において有意な PIGF 低値, sFlt-1, sEnd 高値, PAPP-A 低値を示した。以上より, これらの因子は PIH の重症度や FGR 合併の病態を反映することが示唆された。

MW11-4 母体血および臍帯血における可溶性 (プロ) レニン受容体濃度と妊娠高血圧症候群の関連

埼玉医大総合医療センター

見上由紀子, 成田達哉, 高井 泰, 斉藤正博, 馬場一憲, 関 博之

【目的】妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension : PIH) の病態形成とレニンアンギオテンシン系 (RAS) の関連については古くから指摘されているが, 詳細はまだ解明に至っていない。近年発見された組織 RAS の構成要素である可溶性 soluble (P) RR と PR の妊娠中の変化について検討した。【方法】2014 年 1 月から 2015 年 10 月までの期間に当院で分娩した妊婦より, 書面によるインフォームドコンセントを得て, 母体血と分娩時臍帯血より可溶性 (プロ) レニン受容体 [s (P) RR] 濃度と PR 濃度を測定した。測定には soluble (Pro) renin Receptor Assay Kit (株式会社免疫生物研究所) 及び Prorenin Direct ELISA Assay (Innovative Research Inc.) を用いた。各妊娠期間の s (P) RR 及び PR 濃度と母児合併症との相関を検討した。本研究は当院倫理委員会の承認を受けた。【成績】妊婦 527 例より母体血 539 検体, 臍帯血 314 検体が得られた。症例は単胎 448 例, 双胎 77 例, 品胎 2 例を含み, PIH 発症は 62 例にみられた。PIH および子宮内胎児発育不全 (FGR) のなかった単胎の母体血 s (P) RR 値は, 妊娠初期で高く後期にかけて減少した。妊娠後期において, PIH 発症あるいは FGR を認めた妊婦の母体血 s (P) RR 値は有意に高値であった。単胎における臍帯血 s (P) RR 値は分娩週数と有意な負の相関があり, 児の体重や性別, 母体合併症とは関連がなかった。【結論】妊娠中の母体血 s (P) RR 値の推移について, 過去の報告では妊娠週数とともに上昇していたが, 我々の検討では逆の結果となった。PIH 症例で妊娠後期の母体血 s (P) RR 値が高値になる点は過去の報告と同様であったが, PIH 発症の結果としての可能性も考えられた。