

P3-12-1 絨毛膜羊膜炎胎盤における Interleukin-6 (IL-6) 産生細胞の同定とそれを標的とした早産治療の可能性の検討

大阪大

戸田有朱香, 澤田健二郎, 橋本香映, 澤田育子, 磯部 晶, 木瀬康人, 坂田正博, 木村 正

【目的】早産は周産期医療が克服課題の一つであるが、未だに子宮筋収縮抑制剤以外の治療法はなく、その数も減少していない。早産の要因として、感染を誘因とする炎症性サイトカインの関与の報告があり、特に羊水や子宮頸管など局所での IL-6 が重要な役割を果たしていると考えられている。今回、絨毛膜羊膜炎 (CAM) における IL-6 の局在を解析し、その産生源を同定し、産生を抑制する分子標的治療の可能性を検討した。【方法】IRB 承認のもと、重症 CAM 胎盤 10 例を用いて IL-6 による免疫組織染色を行い、その局在を正常と比較した。羊膜の間葉系細胞をその産生源の一つと考え、帝王切開時に無菌的に採取、初代培養し、IL-6 及びその受容体の発現を RT-PCR 法で確認した。細胞に TNF α および IL-1 β による刺激を加え、IL-6 産生が誘導されるかを Real-time RT-PCR 法、ELISA 法で検討した。IL-6 産生を抑制するべく、上流の NF- κ B 経路活性化阻害作用を有する低分子化合物 IMD-0560 (IMMD Inc) を用いて、その効果を検討した。【成績】CAM 胎盤において、IL-6 の強発現を羊膜上皮下の間質内および絨毛間質内に認めた。羊膜の間葉系細胞において IL-6 とその受容体の発現を認め、TNF α や IL-1 β 刺激により、IL-6 の発現は 8-56 倍と有意に増加した。その誘導効果は IMD-0560 投与により完全に抑制された。【結論】感染性早産において、IL-6 の産生源の一つは羊膜上皮下の間葉系細胞であった。この新規 NF- κ B 活性化阻害剤は In vitro では著明な IL-6 産生抑制効果を示し、新たな早産予防薬としての可能性が示唆された。

P3-12-2 炎症に起因する早産におけるエンドセリン (ET)-1 を制御する酵素の発現バランスについて

名古屋大

小谷友美, 炭竈誠二, 津田弘之, 眞野由紀雄, 中野知子, 今井健史, 諸井博明, 牛田貴文, 平光志麻, 岩瀬 明, 吉川史隆

【目的】エンドセリン (ET)-1 は平滑筋収縮作用を有することが知られている。我々は以前本学会にて、ET-1 の産生に関与する酵素 ECE (ET-converting enzyme)、その分解に関与する酵素 NEP (neutral endopeptidase) の発現のバランスが陣痛発来前後で変化することを報告した。今回はさらにこれらの酵素の発現バランスが炎症に起因する早産の病態へ関与しているかを検討した。【方法】1. 絨毛膜羊膜炎 (CAM) 症例 (n=7) とコントロール症例 (n=8) で免疫組織学的染色法にてこれらの酵素の発現を比較検討した。2. 倫理委員会の承認、および患者の同意のもと採取したヒト培養羊膜上皮細胞に各種サイトカイン、炎症に関与する脂質 Sphingosine-1-phosphate (S1P) を投与して Western blot 法にてこれらの酵素の発現の変化を検討した。3. LPS 0-1000mg/ml および TLR-4 阻害剤投与により 2. と同様に検討した。4. マウス炎症モデル (LPS 腹腔内投与) での胎盤におけるこれらの酵素の発現を比較検討した。【成績】1. CAM 症例では NEP の発現が有意に低下していた (P<0.05)。2. TNF- α , IL-1 β , S1P により ECE-1 の発現は有意に増加し (P<0.01)、NEP の発現は有意に低下していた (P<0.01)。ET-1 はそれぞれ 7.5 倍、6.5 倍、2 倍に増加していた。3. LPS 投与により ECE-1 は有意に増加し (P<0.01)、NEP は有意に低下していた (P<0.01)。これらの変化は TLR-4 を介していた。4. 炎症モデル胎盤では NEP の発現が約 40% 減少していた (P<0.01)。【結論】我々の結果は ECE/NEP 発現バランスが炎症性早産の病態に関与していることを示唆するものであり、今後はこれらを用いた新規の診断マーカー・治療法の確立へ展開できる可能性が期待できる。

P3-12-3 絨毛膜羊膜炎における抗菌ペプチド elafin の発現および発現誘導因子について

東京大

板岡奈央, 永松 健, 市川麻祐子, 佐山晴亮, 河合有希, 矢部慎一郎, 川名 敬, 山下隆博, 大須賀穰, 藤井知行

【目的】抗菌ペプチドと呼ばれる一群の蛋白質は外来病原体を排除する自然免疫システムの重要な因子だが、妊娠中の感染防御における役割は未解明である。本研究では抗菌ペプチドの中で抗エラスターゼ作用を有する elafin に注目し、絨毛膜羊膜炎 (CAM) 症例の卵膜での elafin の発現変化とその発現を修飾する炎症性刺激を同定することで CAM の病理機序との関連性を追究した。【方法】施設研究倫理委員会の承認のもとで、卵膜組織における elafin の免疫染色を行い、正常分娩例と CAM による早産症例とで比較した。また正常卵膜を羊膜・絨毛膜・脱落膜に分離して培養を行い、それぞれ TNF α , IL1 β , LPS による炎症性刺激を与えて、定量的 PCR 法により elafin の mRNA 発現量の変化を解析し、また培養上清中のタンパク濃度を ELISA 法で測定した。【成績】免疫染色による卵膜の elafin 発現の検討では、CAM の卵膜ではすべての層で発現増強が生じていた。培養細胞による検討では、elafin の mRNA 発現は、羊膜・絨毛膜・脱落膜細胞いずれも TNF α 刺激では発現変化を認めなかったのに対して、IL1 β と LPS 刺激では発現が有意に上昇した。培養上清中の elafin タンパク濃度は mRNA 発現変化と一致して、全ての細胞で IL1 β と LPS 刺激による増加を認めた。【結論】CAM の卵膜組織では elafin が発現増強しており、早産進行と関連の深い炎症促進因子である IL1 β , LPS により卵膜内での elafin の発現が誘導されることからそれらの抗菌ペプチドが局所の感染防御に関わることが推定された。