

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16310

研究課題名(和文) PIBFと胎児発育不全の関連性に関する研究

研究課題名(英文) Expression of progesterone induced blocking factor (PIBF) in women with severe fetal growth restriction

研究代表者

大場 智洋 (Oba, Tomohiro)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：60439370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：胎児発育不全(FGR)の妊婦におけるPIBFの母体血液、胎盤での局在を正常妊婦と比較した。母体血液は12例にウエスタンブロットを施行し、Bandの染色濃度を測定したところ、FGRで低下している傾向を示した。胎盤は免疫染色を26例で施行し、血管壁と脱落膜が染色され、Image Jで染色濃度を測定したところ、胎盤内の血管壁はFGRで低下していた。脱落膜はほぼ同じ濃度であった。受精卵が子宮内腔に着床するときに発現するPIBFには差がない可能性がある。胎盤や母体血液のPIBFが低下していることから、母体-胎盤循環のPIBFは低下しており、サイトカインバランスに影響を及ぼしている可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

絨毛細胞が脱落膜に侵入する際に妊娠初期より血清PIBFが低値の症例ではimmunogenic mal-adaptationが生じることで絨毛の浸潤が阻害され胎盤形成が障害されることによりPreclampsiaやFGRを発症するという仮説をたてた。

本研究の最終目標はプロゲステロンを投与し血清PIBFを上昇させることでfeto-maternal interactionでのimmunogenic mal-adaptationの発生を抑制することで胎盤形成を正常化することによりPreclampsiaやFGRの発症を予防することである。

研究成果の概要(英文)：A case-control study of pregnant women were conducted. Cases were pregnant women with severe FGR(n=6), whose birth weight were <3% tile. Birth weight of controls were 10% tile(n=6). The maternal blood samples were collected at 22-34 weeks of gestation to quantify serum PIBF by Western Blotting. The concentration of band were measured by Image J, and the concentration of FGR were weaker than control. The postpartum placenta samples(n=26) were also collected for immunohistochemical staining to detect PIBF expression in the placenta. In immunohistochemical study, PIBF staining intensities increased in vascular wall and decidua. On intensities of vascular wall, FGR were weaker than control. On intensities of decidua, FGR were same as control. The expression of PIBF might be equivalent in FGR and control. On the maternal and placental circulatuon, PIBF of FGR might be lower than control, that was influential in cytokine balance.

研究分野：周産期

キーワード：プロゲステロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

絨毛細胞が脱落膜に侵入する際に、免疫学的な feto-maternal interaction での immunogenic mal-adaptation が生じると、NK 細胞や制御性 T 細胞の働きに異常が起こり、らせん動脈のリモデリングが障害され、preeclampsia や fetal growth restriction (FGR) が生じるといわれている (two-stage theory Seki 2014, Hiby 2004, Saito 2001)。

Progesterone-induced blocking factor (PIBF) は妊婦の脱落膜の間質細胞やリンパ球から放出されるタンパク質であり、プロゲステロン受容体を介して分泌されると考えられている (Shaohua 2014, Szekeres 1995)。PIBF は feto-maternal interaction を調節し、絨毛細胞の侵入に関わっていると考えられる (Julia 2009, Bogdan 2014)。また、PIBF は Th2 (T helper 2) 細胞産生サイトカインを誘導し、Th1 サイトカインを抑制し、妊娠初期の胎盤形成を阻害することで preeclampsia や FGR の病態に関わっている可能性がある。実際に妊娠中期からではあるが尿中 PIBF は妊娠 26~40 週の preeclampsia と FGR 症例で低値を示すことも報告されている (Beata 2004)。血清 PIBF は非妊婦ではほとんど検出されず、妊婦に高い値を示し、妊娠初期からその値が妊娠経過中ではほとんど変化しない (Julia 1989)。

遺伝子欠損マウスを用いた研究では、プロゲステロンは CD8+ T cell を抑制し、CD8+CD122+ T cell を誘導することで、FGR マウスの胎児発育を促したと報告されている (Maria 2015)。また、FGR 症例の胎盤プロゲステロン受容体は出生体重が低い症例ほど少ない (Akram 2011) と報告されている。PIBF はプロゲステロン受容体を介して分泌されると考えられている (Shaohua 2014, Szekeres 1995) が、関連性はまだ明らかになっていない。

2. 研究の目的

絨毛細胞が脱落膜に侵入する際に妊娠初期より血清 PIBF が低値の症例では immunogenic mal-adaptation が生じることで絨毛の浸潤が障害され胎盤形成が障害されることにより Preeclampsia や FGR を発症するという仮説をたてた。本研究の最終目標はプロゲステロンを投与し血清 PIBF を上昇させることで feto-maternal interaction での immunogenic mal-adaptation の発生を抑制することで胎盤形成を正常化することにより Preeclampsia や FGR の発症を予防することである。

3. 研究の方法

胎児発育不全 (FGR) の妊婦における PIBF の母体血液、胎盤での局在を正常妊婦 (胎児発育不全のない妊婦) をコントロールとし、比較した。母体血液は FGR 6 例、コントロール 6 例にウエスタンブロット (SDS-Page) を施行し、Band の染色濃度を Image J 解析ソフトで測定した。胎盤では、PIBF の免疫染色を施行した。FGR 13 例、コントロール 13 例で行い、Image J 解析ソフトを使用し、染色濃度を測定した。

4. 研究成果

母体血液のウエスタンブロットでは、FGR 症例で低下している傾向を示した。胎盤の免疫染色では、どちらも胎盤内の血管壁と脱落膜が染色された。染色濃度の測定では、胎盤内の血管壁の濃度で、FGR がコントロールに比較し低下していた。脱落膜はほぼ同じ濃度であった。脱落膜の染色濃度に差がなかったことから、受精卵が子宮内腔に着床するときに発現する PIBF には差がない可能性がある。しかしながら、胎盤内や母体血液内の PIBF は低下していることから、妊娠中、母体、胎盤循環の PIBF は低下しており、そのことがサイ

トカインバランス (Th1/Th2) に影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomohiro Oba
2. 発表標題 Expression of progesterone induced blocking factor (PIBF) in women with severe fetal growth restriction
3. 学会等名 日本産婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大場 智洋
2. 発表標題 Expression of progesterone induced blocking factor (PIBF) in women with severe fetal growth restriction (FGR)
3. 学会等名 日本産婦人科学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考