

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K16825

研究課題名（和文）重症同種免疫性疾患と母体免疫細胞機能との関連解析

研究課題名（英文）Association study between severe alloimmune diseases and maternal immune cell function

研究代表者

佐々木 愛子（Sasaki, Aiko）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期センター・医師

研究者番号：60560711

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：母児間の同種免疫不適合によって引き起こされる胎児の臓器障害には免疫抑制治療が行われているが、治療効果の目安となる指標も存在しない。本研究では、母体免疫能が正常妊娠経過と比較し病状とともにどのように変化・推移していくのかを捉えるため、正常妊婦、同種免疫不適合妊娠における無治療時、同種免疫不適合妊娠における免疫抑制療法施行時の免疫機能の推移について比較検討を行った。倫理承認を得て当センターと共同研究施設における正常妊婦17例、RhD型不適合妊娠20例、新生児ヘモクロマトーシス既往妊娠6例の3群についてリクルートを行い、母体免疫細胞機能解析を実施した。今後、データ解析予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、同種免疫不適合妊娠の病態を反映する免疫学的バイオマーカーを絞り込み、候補と目安の数値を明らかにすることで、その推移をもとに、妊娠中でも免疫抑制治療の効果を推定でき、適切な治療を可能にするためのマーカーとして臨床応用へとつなげることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Fetal-maternal alloimmune impairment diseases usually are treated by immune suppressive therapy such as IVIG infusion and prednisolone, however, there is no clinical markers to indicate the effectiveness of these therapy during pregnancy.

In this study, in order to know the normal temporal change in pregnancy and the difference in pregnancy with alloimmune disease, we examined three times of maternal immune function during each pregnancy in control group, Rh incompatibility group and neonatal hemochromatosis- gestational alloimmune liver disease (NH-GALD) group. Finally, we recruited 17 cases of control group, 20 cases of Rh incompatibility group and 6 cases of NH-GALD group. From now, we will analyze all the data to declare the difference in each group to find the clinical markers of good course pregnancy.

研究分野：周産期学

キーワード：同種免疫性疾患 母体免疫機能 NK細胞 幼若化試験 新生児ヘモクロマトーシス 血液型不適合

重症同種免疫性疾患と母体免疫細胞機能・代謝産物との関連解析

国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター
産科
佐々木愛子

1. 研究開始当初の背景

母体の同種免疫異常によって引き起こされる胎児の臓器障害では、非常に予後が悪く、重症の場合は救命も困難となることがある。母体免疫が関与することから免疫抑制治療が行われているが、治療の免疫学的メカニズムは明らかではなく、治療効果の目安となる指標も存在しない。

2. 研究の目的

本研究では、同種免疫異常が関与する妊娠病態において、母体免疫能が正常妊娠経過と比較し病状とともにどのように変化・推移していくのかを捉えることを目的とする。

3. 研究の方法

平成 30 年度に倫理承認を得た「重症同種免疫性疾患と母体免疫細胞機能・代謝産物との関連解析」について、当センターと共同研究施設における 正常妊婦、血液型 (RhD 型) 不適合妊娠、新生児ヘモクロマトーシス既往妊娠の 3 群について継続的にリクルートを行い、検体採取と母体免疫細胞機能解析を実施した。本研究により、同種免疫異常の病態を反映する免疫学的バイオマーカーを明らかにし、その推移をもとに、適切な薬剤投与量と投与時期を決定できる治療を可能にする臨床応用へとつなげることが最終的な目的である。

4. 研究成果

平成 30 年度に国立成育医療研究センターの倫理委員会の審査を受け、承認の後、本研究を開始したが、令和元年の年度末～令和 4 年度も引き続き新型コロナウイルスの感染流行 (第 1～7 波) による影響に伴い症例リクルートは滞ったものの研究期間を延長し、研究当初より新生児ヘモクロマトーシス症例において 6 例、血液型不適合妊娠においては計 20 例、コントロール妊婦では 17 例の症例登録・検体採取を達成し得た。

上記 43 例の検体において、母体免疫細胞機能の解析については、株式会社エスアールエルに外注を行い、一部の検体は国立成育医療研究センターの研究所においてフローサイトメトリー解析を行った。また、新生児ヘモクロマトーシスにおける臨床的なバイオマーカーとなりうる代謝産物の解析においては、胆汁酸研究所に解析を委託し、正常妊婦、と新生児ヘモクロマトーシス症例 (治験症例) における、妊娠中の血中・尿中の胆汁酸分析を行った。新生児ヘモクロマトーシス症例においては、妊娠母体の尿中の胆汁酸のうち、CDCA 系の 3-oxo-delta4-bile acids の比率が増加することを予想していたが、正常妊娠における測定値 (正常範囲) のばらつきが大きく、今回収集が可能であった新生児ヘモクロマトーシス症例に

おける明らかな上昇を示すことはできなかった。

今後、治験参加により増えると思われる新生児ヘモクロマトーシス症例の検体を更に加えたのちに、臨床マーカーとしての意義について最終的な検討を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐々木 愛子	4. 巻 48
2. 論文標題 【知っておくべき治療可能な胎児・新生児希少疾患】（自己）免疫疾患 新生児ヘモクロマトーシス	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1391-1395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 長澤 純子	4. 巻 54
2. 論文標題 母体への高用量 グロブリン療法後に出生した新生児ヘモクロマトーシスの一例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 219-223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長澤 純子
2. 発表標題 国内における新生児ヘモクロマトーシス症例の実態調査
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2018年～2019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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------