

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18227

研究課題名（和文）リゾリン脂質経路の絨毛細胞機能への役割と妊娠高血圧腎症の病理機序の解明

研究課題名（英文）Role of the lysophospholipid pathway in trophoblast function and pathologic mechanism of preeclampsia

研究代表者

市川 麻祐子 (Ichikawa, Mayuko)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30833678

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：正常妊娠・妊娠高血圧症候群（以下HDP）の胎盤では、酸化ストレスは妊娠週数とともに上昇し、抗酸化力は低下した。血清ATX濃度との関係では、正常妊娠・HDP共に酸化ストレスと正の相関を示し、抗酸化力はHDP群で負の相関を示した。妊娠時期別では、血清ATX濃度と酸化ストレスマーカーとの相関は後期で顕著であった。絨毛細胞株への酸化ストレス刺激ではATX mRNA発現が誘導され、LPAシグナル刺激は細胞への活性酸素種の集積を減少させた。胎盤のATX-LPA経路は酸化ストレスを調整することにより免疫調整や細胞分化に影響を与え、胎盤機能を胎児発育のために適切なレベルに調整する役割を担うことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎盤のATX-LPA経路は酸化ストレスを調整することにより免疫調整や細胞分化に影響を与え、胎盤機能を胎児発育のために適切なレベルに調整する役割を担っていることが示唆された。これまで、胎盤機能を適切に評価できるマーカーは報告されていなかった。妊娠中の血清ATX濃度の測定は、胎盤機能を評価するための有用なバイオマーカーの候補となり得る。今後は、妊娠高血圧症候群のみならず、胎盤機能と関連する子宮内胎児発育遅延等の症例においても、血清ATX濃度の測定が有用である可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In the placentas of normal pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy (HDP), oxidative stress increased with gestational week and antioxidant capacity decreased. In relation to serum ATX concentration, both normal pregnancy and HDP showed a positive correlation with oxidative stress, while antioxidant capacity showed a negative correlation in the HDP group. By gestational age, the correlation between serum ATX concentration and oxidative stress markers was more pronounced in the third trimester of pregnancy. Oxidative stress stimulation of the trophoblast cell line induced ATX mRNA expression, and LPA signaling stimulation reduced accumulation of reactive oxygen species in the cells.

The placental ATX-LPA pathway was suggested to play a role in regulating placental function to appropriate levels for fetal development by regulating oxidative stress, thereby affecting immune regulation and cell differentiation.

研究分野：妊娠高血圧症候群

キーワード：リゾリン脂質 胎盤機能不全 妊娠高血圧症候群 オートタキシン LPA3

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorder of pregnancy:HDP) は、重症化すると母児双方において予後不良となり得る疾患である。HDP の病態は妊娠初期の胎盤形成不全にあるとされているが未だ不明な点も多い。現在、HDP の有効な治療薬はなく、妊娠を終結させることのみが病態を終息させる唯一の手段であり、妊娠早期に発症した場合は、早産期であっても胎児の弁出を余儀なくされる。我々は、リゾホスファチジン酸 (Lysophosphatidic acid:LPA) のシグナル経路が妊娠初期の胎盤形成に重要な役割を果たすことを解明してきた。具体的には、LPA とその産生酵素 autotaxin(ATX)、LPA 受容体 LPAR3 から成るシグナル経路(ATX-LPA-LPAR3 経路) の作用に着目して研究を進める。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、絨毛細胞株などを用いた新たな実験系を導入することでヒト胎盤における LPA シグナル経路のさらに詳細な解析を行い、HDP の病理機序を解明することである。ATX-LPA-LPAR3 経路を調節する因子に低酸素刺激や酸化ストレスが関与するとの仮説を立て、低酸素環境下での経路の変化や、その下流に存在する免疫関連因子や細胞分化関連因子の動向を調査しようと考えた。また妊娠初期段階での背景因子を同定することで、HDP 発症を抑止する新規治療戦略構築の足掛かりとなる可能性を探究する。

### 3. 研究の方法

LPA 受容体 LPAR1-6 の、胎盤における発現を正常胎盤と HDP 胎盤で比較した。免疫染色法により、胎盤での ATX, LPAR3 の発現分布を確認した。胎児胎盤重量比と母体の血清 ATX 値との関係、および酸化ストレスマーカー (dROM/BAP) と母体の血清 ATX 値との関係を解析した。

### 4. 研究成果

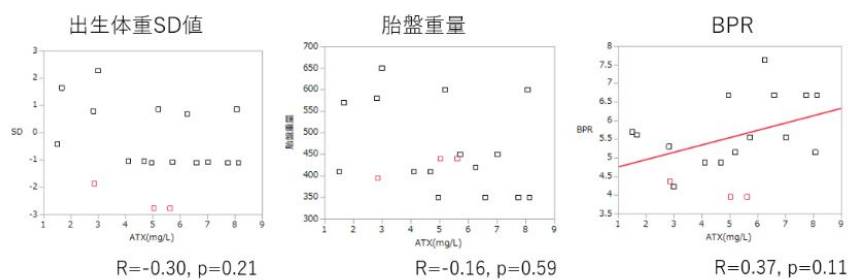
ATX はすべての絨毛細胞に発現していたが、LPAR3 の発現は分化した絨毛細胞にのみ限局していた。HDP 胎盤では正常胎盤と比較して LPAR3 のみ蛋白発現量が増加していた。妊娠中期において、胎児胎盤重量比と母体の血清 ATX 値に負の相関を認めた。(図 1)

正常妊娠群・遅発型 HDP 群では、いずれも dROM は妊娠週数が進むにつれ上昇し、BAP は低下した。母体の血清 ATX 濃度との関係では、正常妊娠群・遅発型 HDP 群ともに dROM と正の相関を示し、BAP は遅発型 HDP 群でのみ負の相関を示した。妊娠時期別の検討では、母体血清 ATX 濃度と dROM および BAP との相関は後期で顕著であった。(図 2)

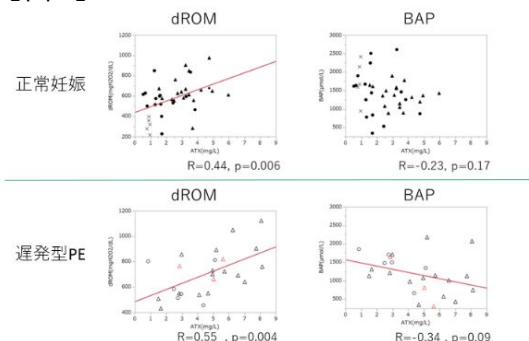
絨毛細胞株への酸化ストレス刺激では、ATX mRNA が誘導され、LPA シグナル刺激は細胞への ROS 集積を減少させる作用を認めた。(図 3, 図 4)

#### 【図 1】

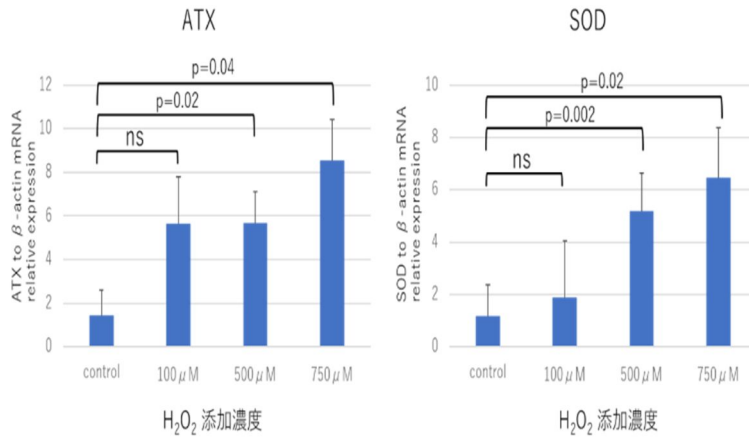
Late-onset HDP 妊娠の後期血清の ATX と胎盤機能パラメーターの関係



#### 【図 2】

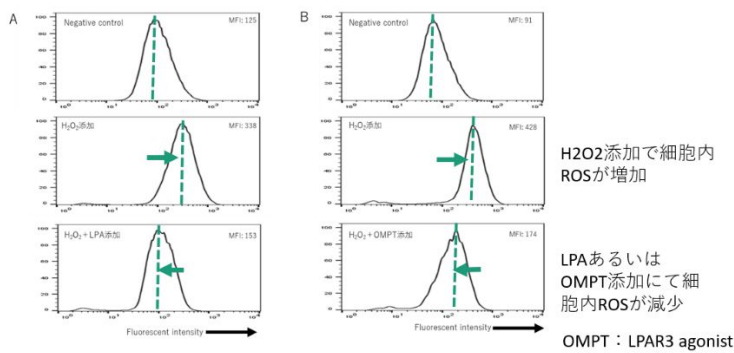


【図3】



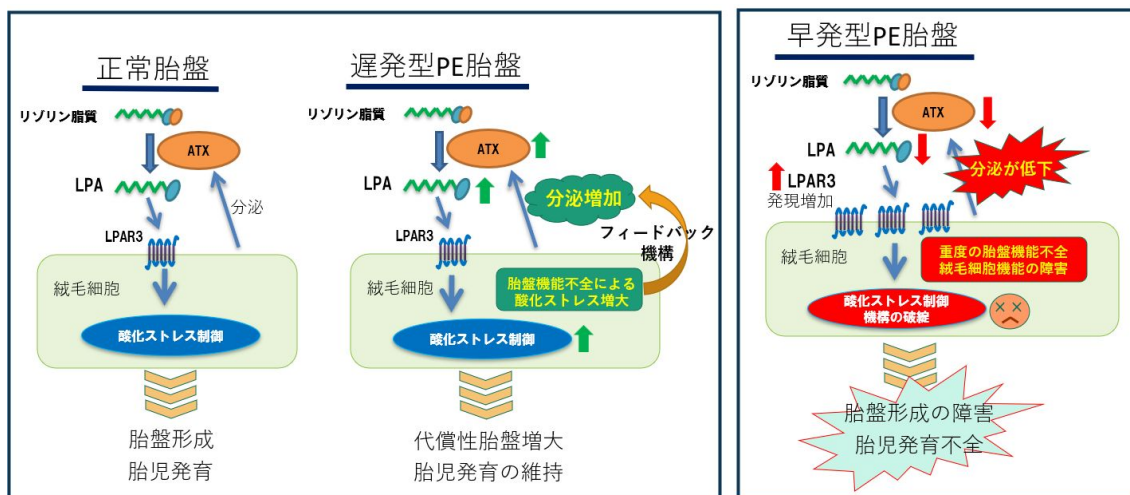
【図4】

絨毛細胞株HTR-8/SVneoを用いて細胞内のROS集積をFACSで評価



本研究により、ヒト胎盤における ATX-LPA シグナルは、酸化ストレスを調整することによって免疫調整や細胞分化に栄養を与え、胎盤機能を胎児发育のために適切なレベルへと調整する役割を担っていることが示唆された。妊娠中の血清 ATX 濃度の測定は、胎盤機能を評価するための有用なバイオマーカーの候補となる可能性がある。将来的には、胎盤機能不全が関与するとされる子宮内胎児发育遅延(FGR)などの評価にも、血清 ATX 濃度の測定を応用できる可能性がある。

今後の研究課題として、母体血清 ATX 濃度を、FGR の症例においても測定し解析することを検討している。また、今回の研究では絨毛細胞株を使用した。今後はヒト流産検体を用いた絨毛細胞培養系を使用して、同様の検討を行っていく必要があると考えている。



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 山中彰一郎, 面川 渚, 上林潤也, 西川実沙, 中谷真豪, 竹田善紀, 大西俊介, 中野和俊, 市川麻祐子, 赤坂珠理晃, 成瀬勝彦, 小林 浩
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群診断基準の改訂による管理の変化についての検討
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤坂珠理晃, 成瀬勝彦, 市川麻祐子, 大西俊介, 中野和俊, 竹田善紀, 三宅龍太, 山中彰一郎, 植田陽子, 橋口康弘, 福井陽介, 山本皇之祐
2. 発表標題 Involvement of receptor for advanced glycation endproducts in hypertensive disorders of pregnancy
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 成瀬 勝彦	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 産科と婦人科 特集 早産と妊娠高血圧腎症：病因・病態生理 私はこうみる [ .妊娠高血圧腎症]8. 絨毛細胞機能の観点から	

1. 著者名 成瀬勝彦, 渡辺員支ら	4. 発行年 2021年
2. 出版社 MEDICAL VIEW社	5. 総ページ数 264
3. 書名 妊娠高血圧症候群の診療指針2021 Best Practice Guide	

〔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
研究協力者	永松 健  (Nagamatsu Takeshi)		

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
---------	---------