

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592096

研究課題名（和文）ヒト胎盤に発現するニューロトロフィンの役割と胎児発育におけるその意義

研究課題名（英文）Expression of human placental neurotrophins and their roles in fetal growth

研究代表者

巽 啓司（TATSUMI KEIJI）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：10324633

研究成果の概要（和文）：ニューロトロフィン受容体の TrkB 発現は、子宮内胎児発育遅延（IUGR）や妊娠高血圧症候群（PIH）症例および双胎の低体重児側の胎盤で亢進しており、PIH では TrkB リガンドである BDNF の母体血中濃度が増加していた。また絨毛癌細胞株やヒト胎盤組織培養系で、酸化ストレスによる細胞死が BDNF/TrkB の活性化で抑制されたことから、IUGR や PIH では、BDNF/TrkB は防御的に機能し、その発症制御に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： Expression of TrkB, a neurotrophin receptor, was increased in placentas of intrauterine growth restriction (IUGR), pregnancy induced hypertension (PIH) or small twins. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), the ligand of TrkB, was higher in maternal plasma in PIH patients. BDNF/TrkB signaling had anti-apoptotic effects against oxidative stress in cultured villous tissue explants and a choriocarcinoma cell line, suggesting a protective role of BDNF/TrkB under unfavorable conditions in utero.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：胎盤、ニューロトロフィン、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、臍帯血

1. 研究開始当初の背景

子宮内胎児発育遅延（IUGR）の胎盤において、胎盤重量と新生児体重には正の相関があり、何らかの機序で胎盤発育（絨毛組織の増

殖）が抑制されていることが想定される。IUGR をきたす代表的な疾患である妊娠高血圧症候群（PIH）においては、その病態はいまだ完全には解明されていないものの、妊娠初

期に絨毛が母体血管の浸潤障害に起因する血管リモデリング不良により、絨毛間腔に十分な母体血液が供給されず、胎児胎盤発育障害がもたらされる。その際、胎盤における低酸素環境と VEGF を始めとする各種の血管増殖因子の関与が示唆されている。

ニューロトロフィン(NTs)は神経増殖因子として発見され、神経細胞の増殖・保護、神経繊維の進展に重要な働きをしている。胎児神経発育において NTs は非常に重要であり、例えば TrkB 欠損マウスは神経発育障害により出生後 1 日で致死である。一方、神経以外の組織での発現も報告されており、細胞増殖や分化に関与していることが明らかになってきている。しかし胎盤における NTs の発現に関しては、これまでに散発的な報告はあるが、報告による差異もありその詳細は明らかでない。胎盤は NTs の産生源のひとつであり、NTs は胎児神経系の発育のみならず、胎盤自身の発育や維持に関して何らかの働きをしている可能性を想定し、NTs が神経だけでなく周産期領域においても、胎児胎盤系における増殖因子ネットワークの新たな役者である可能性があると考え、今回の研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は、胎児神経発育に必須であるだけでなく、生殖現象においても重要な役割を果たしていることが明らかになってきた NTs に着目し、胎盤における NTs 及びその受容体の発現を詳細に調べるとともに、培養細胞において、NTs や選択的阻害剤を用いてその働きを調べることにより、胎児・胎盤発育や維持における NTs の役割を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

正常および IUGR、PIH、双胎等の妊婦において、ニューロトロフィンとその受容体につい

て、胎盤、卵膜、臍帯血、母体血等における発現プロファイルを PCR、免疫組織染色、Western blot、ELISA 等で詳細に検討した。また、IUGR、PIH、体重差のある双胎などの病態における発現変化を調べた。次に胎盤組織や絨毛細胞培養系、絨毛癌細胞株を用いて、NTs の絨毛細胞の増殖、血管増殖因子の発現に対する効果を検討した。また酸化ストレスによるアポトーシスに対する NTs の作用について、培養細胞における NT やその阻害剤の効果を解析した。これらの結果より、胎盤発育や酸化ストレスに対する防御作用を担う新しい分子機構としての NTs の役割について考察した。

4. 研究成果

(1) 妊娠後期の正常卵膜、胎盤での発現は、NTRs のうち TrkB mRNA が、胎盤と脱落膜で強く発現していた。一方 TrkB のリガンドである BDNF mRNA が胎盤、絨毛膜に発現していた。TrkB は初期絨毛では cytotrophoblast、妊娠後期では脱落膜、syncytiotrophoblast、絨毛血管に発現し、BDNF は絨毛膜、syncytiotrophoblast、絨毛血管に局在していた。妊娠期間における胎盤の TrkB mRNA は、初期に比べ後期で発現が増強した。BDNF の母体血中濃度は、妊娠期間で変動は認められなかった。

(2) 病態別に検討すると、胎盤の TrkB mRNA 発現は IUGR の胎盤で高い傾向があり、PIH の胎盤では有意に増加していた。TrkB 蛋白発現も PIH 症例で高かった。また TrkB 発現と出生体重には強い負の相関を認めた。一方、BDNF は、臍帯血中濃度には変化を認めなかったが、妊娠後期の母体静脈血中濃度は、PIH 症例で増加していた。体重差のある二絨毛膜二羊膜性双胎の胎盤では、低体重児側の TrkB 発現が亢進していた。

(3) 胎盤組織培養系および絨毛癌細胞株培養系に酸化ストレス（過酸化水素）を加えると TrkB mRNA 発現は亢進した。過酸化水素の影響で絨毛癌細胞の細胞死が増加するが、その培養系に BDNF を添加すると細胞死（アポトーシス）の増加が抑制された。さらに、この BDNF の抗アポトーシス作用は Trk 選択的阻害剤で前処置することで抑制された。

以上の結果より、ヒト母体血・胎盤に発現している BDNF/TrkB 系は、母体 - 胎盤において何らかの役割を有していることが想定された。その役割の一つとして、IUGR、PIH など母体、胎盤環境の悪化した病態で亢進している BDNF/TrkB 系は、酸化ストレスに対して防御的に機能している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E, Chigusa Y, Mogami H, Fujii T, Yura S, Kakui K, Konishi I. Differential expression and the anti-apoptotic effect of human placental neurotrophins and their receptors. Placenta. 査読有 32(10): 737-44. 2011
DOI:10.1016/j.placenta.2011.07.001
- ② 巽 啓司、藤田浩平、近藤英治、角井和代、小西郁生「妊娠高血圧症候群の病態解明 - 分子機構を中心に - 9. 神経栄養因子から見た妊娠高血圧症候群」産婦人科の実際、査読無、59(7): 1057-1061, 2010
- ③ 藤田浩平、巽 啓司、近藤英治、最上晴太、藤井 剛、角井和代、小西郁生「ヒト胎盤での神経栄養因子および受容体の発現と胎児発育や妊娠高血圧症候群における関与」日本妊娠高血圧学会雑誌、査読

無、17: 147-150, 2009

[学会発表] (計4件)

- ① 藤田浩平、巽 啓司、近藤英治、藤井剛、角井和代、小西郁生「ヒト胎盤における神経栄養因子と酸化ストレスの関係」第63回日本産科婦人科学会 平成23年8月29日-31日、大阪
- ② 藤田浩平、巽 啓司、近藤英治、藤井剛、角井和代、小西郁生「ヒト胎盤における神経栄養因子および受容体の発現と胎児発育や胎内環境との関係」第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月23日-25日、東京
- ③ 藤田浩平、巽 啓司、最上晴太、藤井 剛、近藤英治、角井和代、小西郁生「ヒト胎盤での神経栄養因子および受容体の発現と胎児発育や胎内環境との関係」第17回日本胎盤学会学術集会 平成21年10月16日-17日、東京
- ④ 藤田浩平、巽 啓司、最上晴太、藤井 剛、近藤英治、角井和代、小西郁生「ヒト胎盤での神経栄養因子および受容体の発現と胎児発育や妊娠高血圧症候群における関与」第30回日本妊娠高血圧学会 平成21年8月27日-29日、岡山

[その他]

ホームページ等

京都大学学術情報リポジトリ KURENAI

<http://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

巽 啓司 (TATSUMI KEIJI)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：10324633

(2) 研究分担者

角井 和代 (KAKUI KAZUYO)

京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：40531067

小西 郁生 (KONISHI IKUO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：90192062

(3) 連携研究者

なし