

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462563

研究課題名(和文) 常位胎盤早期剥離の分子マーカーの同定とその臨床的意義に関する研究

研究課題名(英文) Circulating levels of pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs in pregnant women with placental abruption

研究代表者

増崎 英明(MASUZAKI, Hideaki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：00173740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：常位胎盤早期剥離群における母体血漿中miR-517c流入量は、正常妊娠群におけるそれと比較して有意に上昇していた。感度ならびに特異度は、それぞれ73.3%ならびに62.5%であった。陽性適中率ならびに陰性適中率は、それぞれ55.0%ならびに78.9%であった。また、母体血漿中miR-517aならびにmiR-517c流入量は、胎盤剥離の程度と相関していた。以上より、母体血漿中miR-517c流入量は、常位胎盤早期剥離のマーカーと示唆された。

研究成果の概要(英文)：The median concentration of plasma cell-free miR-517c in the placental abruption group was 21,672.2 copies/mL, while that in the uncomplicated pregnancy group was 13,452.0 copies/mL (Mann-Whitney U-test, $P=0.047$). The sensitivity and specificity were 73.3% and 62.5%, respectively. In addition, the positive and negative predictive values were 55.0% and 78.9%, respectively. Plasma cell-free miR-517a and miR-517c levels in the large abruption (degree of abruption; $>50\%$ of placenta) group were significantly higher than in the small abruption ($<50\%$) group ($P=0.03$ for both miRNAs). In conclusion, the circulating level of cell-free miR-517c in maternal plasma was increased as a consequence of placental abruption, and may be a potential biomedical marker for placental abruption.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：産婦人科 常位胎盤早期剥離 血漿 RNA 胎盤 分子マーカー

1. 研究開始当初の背景

常位胎盤早期剥離は、母児ともに死亡する可能性がある疾患であるにも関わらず、外傷に伴うもの以外は突然発症し予測困難とされている。そこで、本疾患の発症前にそのリスクを非侵襲的に推定することが可能になれば、常位胎盤早期剥離のリスクを考慮した周産期管理が可能になると期待される。

2. 研究の目的

本研究では、分子マーカーによる常位胎盤早期剥離のリスク推定法を確立するため、網羅的に妊娠中期および末期の母体血中で検出される胎盤特異的 cell-free microRNA を同定し、発症前の常位胎盤早期剥離のリスク推定への臨床応用の可能性を検討する。

3. 研究の方法

倫理委員会の承認を得て、以下の研究を実施した。

検体集積: 常位胎盤早期剥離 15 例 (常位胎盤早期剥離群) ならびに正常妊娠 24 例 (正常妊娠群) の同意を得て、母体血 7mL を集積した。

リアルタイム RT-PCR 解析: 妊娠と関連する胎盤特異的 microRNA である miR-515-3p、-517a、-517c、および-518b をターゲットとして、常位胎盤早期剥離群ならびに正常妊娠群における母体血漿流入量を比較検討した。

統計解析: 両群間の患者背景は、t 検定ならびに二乗検定を用いて比較した。両群間の母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の比較には、Mann-Whitney U 検定を用いた。そのうち、両群間における流入量に有意な差を見出された miRNA について、その臨床的有用性を検討するため、receiver operating characteristic (ROC) 解析が行われた。統計解析には、SPSS software version 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) が用いられた。P 値が 0.05 未満のとき、有意差ありと判定された。

4. 研究成果

患者背景: 両群間に有意差は認められなかった。

両群間における母体血漿中の胎盤特異的 microRNA 流入量: 常位胎盤早期剥離群における母体血漿中の miR-517c 流入量は 21,672.2 copies/mL であった。一方、正常妊娠群における母体血漿中 miR-517c 流入量は 13,452.0 copies/mL であった (図 1, Mann-Whitney U 検定, P 値=0.047)。

ROC 解析: 母体血漿中 miR-517c 流入量を用いた AUC 値は 0.692 (95% confidence interval: 0.519-0.864) であった。

母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の

常位胎盤早期剥離の分子マーカーとしての臨床的有用性に関する検討: 陽性・陰性のカットオフ値を 15,669.6 copies/mL に設定したときの感度ならびに特異度は、それぞれ 73.3%ならびに 62.5%であった。そして、陽性適中率ならびに陰性適中率は、それぞれ 55.0%ならびに 78.9%であった (図 2)。

常位胎盤早期剥離における母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量と胎盤剥離の程度との関連: 胎盤剥離の程度が 50%以上の群と 50%未満の群とを比較すると、胎盤剥離の程度が 50%以上の群における母体血漿中 miR-517a ならびに miR-517c 流入量は、50%未満の群におけるそれと比較して有意に高値であった (P 値=0.03)。

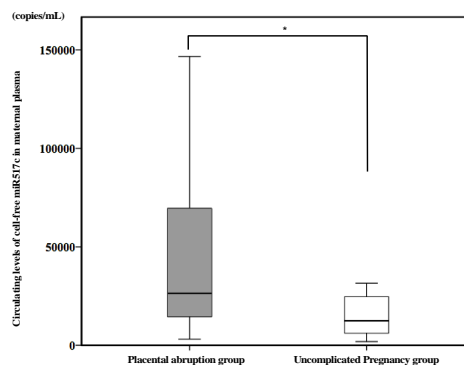


図 1. 両群間における母体血漿中の胎盤特異的 microRNA 流入量

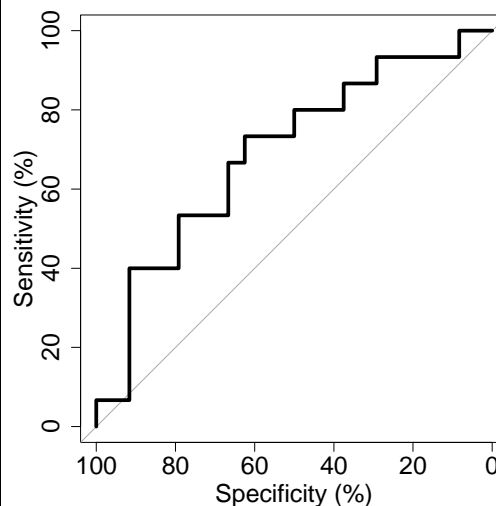


図 2. 母体血漿中胎盤特異的 microRNA 流入量の常位胎盤早期剥離の分子マーカーとしての臨床的有用性に関する検討

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 13 件)

Miura K, Higashijima A, Murakami Y, Fuchi N, Tsukamoto O, Abe S, Hasegawa

Y, Miura S, Masuzaki H. Circulating levels of pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs in pregnant women with placental abruption. *Reproductive Sciences* (in press). pii: 1933719116653837(査読有)

Suzumori N, Ebara T, Yamada T, Samura O, Yotsumoto J, Nishiyama M, Miura K, Sawai H, Murotsuki J, Kitagawa M, Kamei Y, Masuzaki H, Hirahara F, Saldivar JS, Dharajiya N, Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT Consortium. Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma is affected by fetal trisomy. *Journal of Human Genetics*. (in press). doi: 10.1038/jhg.2016.25 (査読有)

Hasegawa Y, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H. Increased levels of cell-free miR-517a and decreased levels of cell-free miR-518b in maternal plasma samples from placenta previa pregnancies at 32 weeks gestation. *Reproductive Sciences*. 2015; 22: 1569-1576. doi: 10.1177/1933719115589407 (査読有)

Miura K, Higashijima A, Murakami Y, Tsukamoto O, Hasegawa Y, Abe S, Naoki Fuchi N, Miura S, Kaneuchi M, Masuzaki H. Circulating levels of C19MC-cluster microRNAs in pregnant women with severe pre-eclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2015; 41: 1526-1532. doi: 10.1111/jog.12749 (査読有)

Miura K, Higashijima A, Mishima H, Miura S, Kitajima M, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Pregnancy-associated microRNAs in plasma as potential molecular markers of ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility* 2015; 103: 1202-1208. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.041 (査読有)

Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Abe S, Miura S, Fuchi N, Murakami Y, Kinoshita A, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free miR-21 are associated with maternal body mass index and neonatal birth weight. *Prenatal Diagnosis* 2015; 35: 509-511. doi: 10.1002/pd.4509(査読有)

Morisaki S, Miura K, Higashijima A, Abe S, Miura S, Hasegawa Y, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs. *Prenatal*

Diagnosis. 2015;35:44-50. doi: 10.1002/pd.4479 (査読有)

Miura K, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura K, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated placenta-specific microRNAs are associated with placental weight. *Placenta*. 2014; 35: 848-851. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.002 (査読有)

Miura K, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Clinical applications of analysis of plasma circulating complete hydatidiform mole pregnancy-associated miRNAs in gestational trophoblastic neoplasia: A preliminary investigation. *Placenta*. 2014; 35: 787-789. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.004 (査読有)

Tsukamoto O, Miura K, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Endometrioid Endometrial Carcinoma-associated microRNAs in Tissue and Plasma. *Gynecologic Oncology* 2014;132:715-721. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.029 (査読有)

Miura K, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2014;34:345-349. doi: 10.1002/pd.4307 (査読有)

Hasegawa Y, Miura K, Furuya K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-associated MicroRNAs in Plasma. *Clinical Chemistry* 2013;59:1410-1412. doi: 10.1373/clinchem.2013.206391(査読有)

Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura KI, and Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenatal Diagnosis* 2013; 33:214-222. doi: 10.1002/pd.4045 (査読有)

〔学会発表〕(計 7 件)

第 23 回日本胎盤学会学術集会 (JA 共済ビルカンファレンスホール、東京)
2015.11.5-6

三浦清徳、増崎英明

ワークショップ:胎盤特異的 microRNA の同定とその臨床的意義

第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会 (ヒルトン福岡シーホーク、福岡)
2015.7.10-12

三浦清徳、増崎英明

特別企画「周産期におけるゲノム遺伝学」: 出生前遺伝学的検査

第 59 回日本人類遺伝学会(タワーホール船堀、東京) 2014.11.19-22

森崎慎太郎、三浦清徳、東島 愛、阿部修平、三浦生子、長谷川ゆり、吉田 敦、金内優典、吉浦孝一郎、増崎英明

母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 microRNA の流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について(304-1, 抄録集 303 頁)

第 59 回日本人類遺伝学会(タワーホール船堀、東京) 2014.11.19-22 東島愛、三浦清徳、三島博之、木下晃、塚本大空、阿部修平、長谷川ゆり、吉田 敦、吉浦孝一郎、増崎英明

母体血と比較して胎児血で高発現する micro RNA の同定(304-2, 抄録集 303 頁)

第 59 回日本人類遺伝学会(タワーホール船堀、東京)2014.11.19-22 長谷川ゆり、三浦清徳、東島 愛、阿部修平、三浦生子、吉田 敦、金内優典、吉浦孝一郎、増崎英明

母体血漿中 miR-517a および miR518b は前置胎盤に対する帝王切開の出血量に関連する (304-3, 抄録集 303 頁)

第 59 回日本人類遺伝学会(タワーホール船堀、東京) 2014.11.19-22

淵 直樹、三浦清徳、東島 愛、長谷川

ゆり、阿部修平、三浦生子、村上優子、三嶋博之、木下 晃、金内優典、吉浦孝一郎、増崎英明

母体血漿中 cell-free microRNA 流入量と母体の body mass index および新生児出生体重との関連 (304-4, 抄録集 304 頁)

第 59 回日本人類遺伝学会(タワーホール船堀、東京) 2014.11.19-22

村上優子、三浦清徳、東島 愛、長谷川ゆり、阿部修平、三浦生子、三嶋博之、木下 晃、金内優典、吉浦孝一郎、増崎英明

双胎間輸血症候群発症予測における母体血漿中胎盤特異的 cell-free mRNA の有用性に関する検討 (304-5, 抄録集 304 頁)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増崎 英明 (MASUZAKI, Hideaki)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授
研究者番号: 00173740

(2) 研究分担者

三浦 清徳 (MIURA, Kiyonori)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授
研究者番号: 25462563