

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度
課題番号：19591913
研究課題名（和文） プレバイオティックスによる早産抑止機序の基礎的解析
研究課題名（英文） Preventive effect of prebiotics on preterm delivery
研究代表者
大槻 克文（OOTUKI KATUFUMI）
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：90276527

研究成果の概要：Lactoferrin (LF) はヒト乳汁中や好中球に多量に含有される糖蛋白で、UTI のようにヒトの尿から生成される生物製剤と異なり、人体内に存在する Prebiotics の一つである。従って、今後薬剤としての臨床応用を考慮した場合、他の薬剤と比較し安全性の優位性についてはいうまでもない。上記の観点に立ち、本研究の最終目標は、通常の生体に存在、抗炎症・抗細菌的な作用を有し、通常の薬物と比較し副作用が少ないと考えられる LF 膾錠を使用し、頸管上皮等における細菌の増殖抑制を介して、切迫早産の予防・治療への応用が可能であるか否かを検討した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
20 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：周産期

科研費の分科・細目：

キーワード：早産、プレバイオティックス

1. 研究開始当初の背景

LF は、抗菌・抗炎症性サイトカイン作用を有するが、*Lactobacillus* の発育を抑制しない特性が報告されている。上記の観点に立ち、我々は LF が細菌性膾症や頸管炎、さらには早産予防に効果的な薬剤となる可能性が高いと考え、その可能性を検討することを目的として、A. ヒト頸管粘液中及び羊水中の LF 動態の検討、B. ヒト頸管腺細胞及び羊膜細胞培養系での LF の抗菌・抗サイトカイン作用とそのメカニズムについての検討、を行った。我々の今までの研究結果から、LF の子宮頸管内への投与が膾炎や頸管炎の治療・に有効で

ある可能性が十分に示唆されている。

2. 研究の目的

Lactoferrin (LF) はヒト乳汁中や好中球に多量に含有される糖蛋白で、UTI のようにヒトの尿から生成される生物製剤と異なり、人体内に存在する Prebiotics の一つである。従って、今後薬剤としての臨床応用を考慮した場合、他の薬剤と比較し安全性の優位性についてはいうまでもない。上記の観点に立ち、本研究の最終目標は、通常の生体に存在、抗炎症・抗細菌的な作用を有し、通常の薬物と比較し副作用が少ないと考えられる LF 膾錠を使用し、頸管上皮等における細菌の増殖抑

制を介して、切迫早産の予防・治療への応用が可能であるか否かを検討することである。

3. 研究の方法

妊娠 Rabbit に対し LPS ないしは細菌を用いて頸管炎及び絨毛膜羊膜炎を生じさせ、そこへ Prebiotics である rh-LF を腔錠として各種条件のもとで投与し、その有効性の確認および評価を行う。【対象】: 妊娠日齢 14 の家兔 (New Zealand White, 3kg) 【方法】: LPS+ rhLF 群 (LPS 100ng 腔錠と rhLF 10 μ g 腔錠挿入) LPS+ UTI 群 (LPS 1 と Urinary Trypsin Inhibitor (UTI) 10ng 腔錠挿入) LPS 群 (LPS のみ挿入) Control 群 (薬剤なし) の 4 群に分けた。(それぞれ n=4)。妊娠日 14 から 16 に各群にそれぞれの腔錠を 3 日間連日挿入。日齢 18 に麻酔下に開腹し、双頸双角子宮の頸管を摘出した。二つの頸管のうち、1) 一方は摘出子宮頸管部 0.5cm を 5.8g の力で垂直に牽引し、牽引後の長さを伸長度として測定。2) 他方は 10%ホルマリン固定ののち HE 染色を行い浮腫化した領域の面積を病理組織学的に検討。上記研究に継続して、LF 投与量の更なる検討。Urinary Trypsin Inhibitor 以外の IL-8 阻害剤、Elastase 阻害剤、COX-2 選択的阻害剤との頸管熟化抑制、子宮収縮抑制効果の比較検討を行う。

4. 研究成果

1) 子宮頸管部の伸展度では LPS+ rhLF 群: 2.2 \pm 0.7mm、LPS 群: 7.0 \pm 2.7mm、rhLF 群: 2.3 \pm 1.7mm、Control 群: 1.7 \pm 0.3mm であり、LPS 群とそれ以外の群との間に有意差 (p<0.05) を認めた。2) 頸管組織の病理学的検討では、LPS 群の頸管は結合織に疎な部分が多く浮腫状であり、LPS+ rhL 群、rhLF 群は Control 群と比べ変化は少なかった。

【結論】 rhLF は UTI と同様に MMPs の発現を抑え、LPS 誘導頸管熟化ラビットモデルの頸管熟化を有意に抑制する効果を認めたことから、その臨床使用による早産の予防と周産期予後の改善が期待された。

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 4 件)

1. Yakuwa K, Otsuki K, Nakayama K, et al.: Recombinant human lactoferrin has a potential to suppresses uterine cervical ripening in preterm delivery in animal model. Arch Gynecol Obstet. May;275(5):331-4, 2007
2. Nakayama K, Otsuki K, Yakuwa K, et al.: Recombinant human lactoferrin inhibits matrix metalloproteinase (MMP-2, MMP-3 and MMP-9) activity and maturation of cervix in a rabbit preterm

delivery model. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 34(6): 931-4, 2008

3. 大槻克文, 本原将樹, 澤田真紀, 岡井崇. 【母子感染とその対策】細菌性腔症・頸管炎と早産. 産婦人科治療 95:20-25, 2007
4. 大槻克文, 御子柴尚郎, 岡井崇:【周産期医学必修知識】第 6 版細菌性腔症: 周産期医学 36 巻増刊号 138-140, 2006
5. 他

〔学会発表〕(計 12 件)

1. Preventive effect of recombinant human lactoferrin in a rabbit preterm delivery model. Nakayama K, Otsuki K, Nagatsuka K, Yakuwa K, et al. 8th International Conference on Lactoferrin, Nice France 10.23.2007
2. Recombinant human lactoferrin suppresses premature cervical ripening. Sawada M, Otsuki K, Yakuwa K, et al. 8th International Conference on Lactoferrin, Nice France 10.25.2007
3. ラビット早産モデルにおける Lactoferrin の早産抑制効果とその機序に関する検討 中山健, 大槻克文, 長谷川明俊, 佐々木康, 八鍬恭子, 澤田真紀, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇 第 43 回日本周産期・新生児医学学会総会・学術集会
4. Recombinant human lactoferrin の頸管熟化抑制作用の検討 八鍬恭子, 大槻克文, 長谷川明俊, 澤田真紀, 満川香織, 千葉博, 長塚正晃, 岡井崇 第 59 回日本産科婦人科学会学術集会
5. 他

〔図書〕(計 2 件)

1. 大槻克文, 岡井崇: 子宮頸管長計測; 「切迫早産の診断と治療」監修: 岩下光利: メディカルレビュー社 (2008)
2. 他

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大槻克文 (OOTUKI KTUFUMI)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号: 90276527

(2)研究分担者

(3)連携研究者