

平成 30 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19268

研究課題名(和文) オメガ3脂肪酸とその代謝物の、新規早産治療薬としての臨床応用を目指した研究

研究課題名(英文) The study about omega-3 fatty acids and their metabolites as preventive drugs for premature birth

研究代表者

山下 亜紀 (Yamashita, Aki)

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：00567448

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)：魚油などに多く含まれ、EPAやDHAに代表されるオメガ3脂肪酸を、早産予防薬として臨床応用することを目的とする研究を行った。オメガ3脂肪酸は抗炎症作用を持ち、マウスモデルにおいて炎症誘発型の早産を予防することはこれまでに示しており、特にEPAの作用が重要であることが示唆されていた。本研究期間内では、EPA由来の代謝物である18-HEPE、さらにその下流にあるレゾルビンによる早産予防効果とその機序について明らかにした。また、臨床応用に向け、早産リスクが高い妊婦がEPA製剤を内服することにより、早産を予防できるかどうかを検証する臨床研究を開始し、現在進行中である。

研究成果の概要(英文)：We conducted research aimed at clinically applying omega-3 fatty acids, such as EPA and DHA, which are rich in fish oils and the like, as a preventive drug for premature birth. Omega-3 fatty acids have an anti-inflammatory action and have shown to prevent inflammation-induced premature birth in a mouse model, and it has been suggested that the action of EPA is particularly important. Within this research period, we clarified the preventive effect and preliminary mechanism of preterm birth caused by EPA-derived metabolite 18-HEPE and downstream resolvin. In addition, for clinical application, clinical research to examine whether pregnant women with high premature birth risk are able to prevent premature birth by orally administering EPA preparation has started and is ongoing.

研究分野：産婦人科学

キーワード：オメガ3脂肪酸 早産 炎症 EPA 18-HEPE RvE3 SLPI

1. 研究開始当初の背景

早産は、妊娠 37 週以前の分娩と定義され、児の呼吸障害や神経障害などが後遺症として残ることもあり、児とその家族の人生を大きく左右する可能性がある。早産の予防は、現代周産期医療にとって重要な課題の一つであるが、早産の機序の解明、治療法についてはまだ不十分な点が多い。早産の主要な原因の一つとして、子宮局所における炎症が挙げられる。申請者らは、抗炎症作用を持つオメガ 3 脂肪酸に着目し、炎症性早産に対する早産予防薬としての応用を目指した研究を行ってきた。申請者らは、オメガ 3 脂肪酸が豊富に存在する遺伝子改変マウス(fat-1 マウス)において、早産が抑制されることを示し、子宮内でのオメガ 3 脂肪酸代謝について、網羅的な脂質メタボローム解析により明らかにした(Sci Rep. 2013 Nov 1;3:3113.)。fat-1 マウスの子宮においては、同系野生型マウスに比べ、EPA(エイコサペンタエン酸)の代謝物「18-HEPE」が有意に上昇しており、AA(アラキドン酸)代謝物であるプロスタグランジン類が有意に低下していた。さらに、18-HEPE の下流にある活性代謝物であるレゾルビン E3(RvE3)の直接投与による早産抑制効果を示した。RvE3 は、EPA 由来の活性代謝物として同定された、強力な炎症収束作用を持つ物質であり、腹膜炎モデルにおいて好中球の遊走抑制効果などが示されている(J Clin Biochem Nutr. 2014 Sep;55(2):79-84)。これらの結果より、オメガ 3 脂肪酸による早産予防効果の機序として、オメガ 6 脂肪酸である AA に対する拮抗作用と、EPA 由来の代謝産物による直接的作用が示唆された。我々は、基礎的なレベルで早産の機序を解明すると同時に、オメガ 3 脂肪酸やその代謝物の早産予防効果を臨床において検証し、段階的に新規早産治療薬として応用することを大きな目標として掲げた。

2. 研究の目的

本研究では、基礎研究と臨床研究の二本立て

で進めて行く計画とし、まず、基礎研究として、以下の 2 つを目的とした。

早産の機序の一つとして重要な、「子宮頸管の熟化」に着目し、マウスモデル及び臨床検体を用いて頸管熟化関連因子の探索を行う。

マウスモデルにおいて EPA 代謝産物による早産抑制効果を検証し、その機序を明らかにする。

臨床研究として EPA 製剤の積極的な摂取が早産の予防になるのかどうかを前向きに検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)基礎研究

文書による同意を得たうえで外来妊婦健診時に子宮頸管細胞及び子宮頸管粘液を採取した。子宮頸管細胞からは mRNA を抽出し、Real time RT PCR 法で既知の頸管熟化関連遺伝子 10 種類(COX2、MMP8、PAI1、HAS2、MMP2、TGFβ1、SLPI、ILRN、IL1β、VCAN)の mRNA 発現を解析した。

マウス早産モデルにおいて LPS 投与前に 18-HEPE を腹腔内投与し、プラセボ投与群と早産率を比較した。RvE3 投与後の炎症性サイトカイン遺伝子発現を Real time RT-PCR 法で解析した。

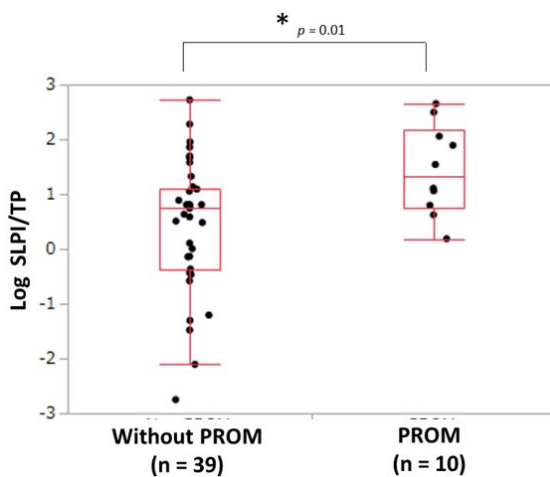
(2)臨床研究

倫理委員会承認の下、特定臨床研究：「子宮頸管長短縮妊婦へのオメガ 3 脂肪酸内服による早産予防研究」を開始した。試験の種類は、単群ヒストリカルコントロール探索的試験である。十分な説明と同意の後、妊娠 36 週 6 日までイコサペンタ酸エチルを 1 日 1800 mg 分 2 で服用開始してもらい、分娩後 1 カ月まで観察する。主要評価項目は、早産の有無で、副次評価項目として 1) 分娩週数、2) 出生体重、Apgar スコア、3) 試験参加後の子宮頸管長、4) 臨床検査結果(血清白血球および CRP 値、子宮頸管内エラストラーゼの有無)、5) 妊婦への有害事象の発現、6) 新生児への有害事象の発現、7) 妊婦の入院期間、8) 塩酸リトドリン・硫酸マグネシウム製剤の使用期間、9) 入院前の栄養状態(BDHQ を使用した栄養素、摂取食品の評価)を設定した。試験期間は、平成 29 年 5 月 1 日から平成 31 年 3 月 31 日(登録締切 30 年 10 月 31 日)で目標症例数は、試験薬投与群 90 名である。

4. 研究成果

基礎研究

COX2、MMP8、PAI1、HAS2、MMP2、SLPI は、分娩4週間前から1週間前まで段階的に増加していく傾向であった。この時期は、“ripening”と“Dilation”の時期であり、細胞外マトリクス成分の分解を反映していると考えられる。COX2、MMP8、PAI1、HAS2、SLPIは分娩前最後の1週間で低下する傾向を示した一方で、MMP2は分娩まで段階的に上昇した。TGF-1、ILRN、IL1、VCANは、分娩に向かう変化として、一定の傾向を示さなかった。検体採取後分娩まで7日以内であった群のうち前期破水発症なし(n=39)、前期破水発症あり(n=10)の2群に分け、頸管粘液中SLPI濃度を比較した。



上記図のごとく、前期破水群で有意に高値であった。(Mann-Whitney U 検定、p = 0.01)。

基礎研究

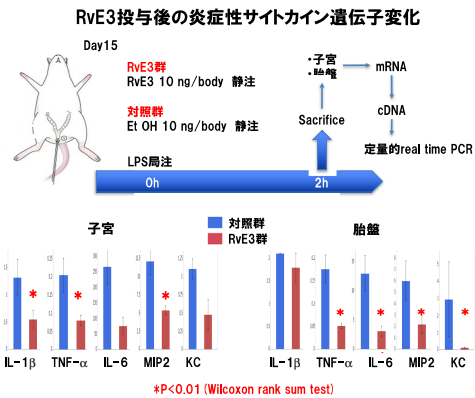
18-HEPE投与によりLPS誘発型早産は有意に抑制された。

18-HEPE投与による早産抑制効果の検証



<早産率の比較>			<早産胎仔数の比較>		
	対照群	18-HEPE群		対照群	18-HEPE群
早産(+)	2 (12.5%)	10 (100%)	子宮内残存胎仔	42 (33.9%)	67 (100%)
早産(-)	14 (87.5%)	0 (0.0%)	娩出仔	82 (66.1%)	0 (0.0%)
合計	16	10	合計	124	67

RvE3投与後の炎症性サイトカイン遺伝子発現は有意に低下していた。



RvE3 や 18-HEPE などの EPA 由来の代謝産物は強力な抗炎症作用を介し、早産抑制効果を発揮することが示唆された。新規の早産治療薬としての臨床応用が期待される。

臨床研究

現在進行中であり、まだ登録が終了していないため、来年度も継続する。登録、観察期間終了後、解析を行い、結果は国際誌等で発表する予定である。

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. Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Iriyama T, Sayama S, Sonoda M, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Labor prediction based on the expression patterns of multiple genes related to cervical maturation in human term pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2017 Nov;78(5). doi: 10.1111/aji.12711. Epub 2017 May 30.
2. Samejima T, Nagamatsu T, Schust DJ, Itaoka N, Iriyama T, Nakayama T, Komatsu A, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Elevated concentration of secretory leukocyte protease inhibitor in the cervical mucus before delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):741.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2015.12.029. Epub 2016 Jan 14.

3. 原 亜紀 「オメガ3 脂肪酸による早産予防」産婦人科の実際 66 巻 2017 金原出版

〔学会発表〕(計 1 件)
第 35 回東京母性衛生学会.原亜紀.オメガ 3 脂肪酸の摂取と早産予防について

〔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

原(山下) 亜紀 (HARA YAMASHITA Aki)
東京大学・医学部附属病院・産科女性診療科(登録研究員)
研究者番号: 00567448

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

川名 敬 (KAWANA Kei)
日本大学医学部附属板橋病院・産婦人科(主任教授)

研究者番号: 60311627

永松 健 (NAGAMATSU Takeshi)
東京大学・医学部附属病院・産科女性診療科(准教授)

研究者番号: 60463858

(4)研究協力者

鮫島 大輝 (SAMEJIMA Taiki)
三村 暢子 (MIMURA Nobuko)
井上 恵莉 (INOUE Eri)
佐藤 雅和 (SATOU Masakazu)