

審査の結果の要旨

氏名 西森 裕美子

本研究は、胎盤機能評価における新たな指標の探索というテーマで研究を行った。産科外来における診療の中で胎児胎盤機能評価は重要な項目である。また妊娠中の主要な合併症である妊娠高血圧症候群(Hypertensive disorders of pregnancy(HDP))の早期予測は臨床現場での大きな課題である。HDPは妊娠の約6%~11%で発生するとされており、胎盤の急性傷害、子宮内胎児発育不全、早産、子宮内胎児死亡などの死産や胎児の合併症にも大きく寄与している。HDPの病態には、胎盤の形成障害と母体の血管内皮細胞障害の2つが深く関わっていると考えられている。

胎盤機能不全の診断が妊娠継続の可否を決める重要項目である。胎盤機能不全を示唆する一つの指標として羊水量の計測が行われている。頻用されている経腹超音波での羊水測定法としては最大羊水ポケット測定法と羊水指数(amniotic fluid index, AFI)法があるが、主として妊娠中後期に行われているものであり、妊娠初期の羊水量の評価方法は確立されておらず、初期の羊水量のデータが、将来的な胎盤機能不全を予測する指標になり得るかを検討することとした。本研究では正常発育妊娠の症例のみを対象とした。胎児、臍帯を含んだ子宮内腔体積を測定したが、妊娠初期では個人差が少ないため、子宮内腔体積を妊娠初期の羊水量を反映している指標と考え研究を行った。

① 妊娠初期の子宮内腔体積と周産期予後の関連についての検討

2015年8月から2016年2月の間に東京大学医学部附属病院、産科外来通院中の単胎妊娠の妊娠8週から20週未満の妊婦81人を対象とした。妊娠20週未満の羊水量が妊娠後半の胎盤機能を示すマーカーとなるかどうかについて検討した。羊水量の評価方法として子宮体部全体を3D超音波法でスキャンし、3D画像をVOCAL(Virtual Organ Computed-aided Analysis)法を用いて子宮内腔体積(Uterus luminal volume)を測定した。妊娠10-17週の時期におけるULVの標準曲線を確立した。正常妊娠ではULVの個人差は少なく、増加曲線は二次式の近似曲線をあてはめることができた。正常な妊娠においては、その時期のULVの平均近似値からの乖離の程度とその後の分娩時の出生体重のSD値およびBPRとの相関は認められなかった。

次に、周産期予後を予測するバイオマーカーとしてAutotaxin(ATX)に着目した。ATXはリン脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸(LPA)の主要な産生酵素である。胎盤内では絨毛細胞を中心として豊富なATX産生が行われており、妊婦の末梢血中では非妊娠時と比較して非常に高濃度のLPAおよびATXが検出されることが報告されている。しかし、ATX-LPAシグナ

ルが胎盤機能にいかなる影響を有するのかという点、絨毛細胞における ATX 産生の制御機構については不明である。

本研究では、妊婦末梢血中の ATX 値と胎児、胎盤重量との相互関係について解析を行い、ATX が胎児発育・胎盤機能を反映する指標となりうるかについて検討を進めた。

## ② 血清 ATX 濃度と胎盤機能との相互的關係および ATX-LPA システムの胎盤内酸化ストレス調節への寄与に関する検討

妊婦末梢血中の ATX 値と胎児、胎盤重量との相互関係について解析を行い、ATX が胎児発育・胎盤機能を反映する指標となりうるかについて検討を進めた。2016 年 1 月から 2016 年 12 月までの間に東京大学医学部附属病院の産科にかかりつけの単胎正常妊娠の女性 102 人を対象とし、妊婦健診中に行った規定の採血で採取した検体の残血清を用いて妊娠初期、中期、後期、産褥期の血清オートタキシン(ATX)濃度を測定した。また、異常妊娠例として HDP 発症の妊婦 13 人を対象とし、血清 ATX の測定を行った。血清 ATX 値と、胎盤重量、出生児体重(SD)の關係は採取時期に関わらず相関を認めなかった。

次に、BPR(胎児胎盤重量比)と血清 ATX 値との關係を調べた。妊娠中期では BPR と ATX に負の相関を認めた。(R=-0.50 p<0.001 n=44)。BPR は胎盤 1g あたりの胎児発育量を反映していると考えられている。妊娠中期に ATX 濃度が高い妊婦では胎盤の増大や子宮-胎盤血管形成の促進を起して胎盤機能を上昇させようという働きが生じている可能性がある。

遅発型 HDP 群では血清 ATX 濃度が正常妊娠よりも有意に高く、かつ胎盤重量当たりの血清 ATX 濃度が高いことから、遅発型 HDP 妊娠の胎盤では ATX 産生が正常妊娠と比較して亢進していることが示唆された。前述の胎盤内の ATX-LPA シグナルが胎児発育を正常に調整する役割を担うという正常妊娠における推測を前提として考えた場合、本研究で対象としている遅発型 HDP では胎児発育が不良で ATX の増加が生じているにも関わらず胎盤サイズ増加の反応が生じていないことを示している。そして、正常妊娠群と遅発型 HDP 群の間で BPR の差がなかったことについては、遅発型 HDP 例では胎児発育不良があるにもかかわらず ATX を介した胎盤サイズの変化による代償機構が働かず正常妊娠群では低下が生じる BPR が変化しなかったと解釈できる。

また酸化ストレスマーカーとして dROM (Diacron reactive oxygen metabolites)、BAP(biological antioxidant potential)の測定も同一検体で行った。正常妊娠群および遅発型 HDP 群でいずれも酸化ストレスマーカーは妊娠経過と共に上昇していた。血清 ATX 濃度との關係について、正常妊娠および遅発型 HDP のいずれも dROM と正の相関を示し、BAP は遅発型 HDP 群においてのみ負の相関が示唆された。そして、妊娠時期別に検討したところ、前述の血清 ATX 濃度と dROM および BAP との相関は後期において顕著であることが確認された。さらに酸化ストレスと胎盤 ATX 産生との關係に着目して、in-vitro での検討を進めた。HRT を用いた細胞実験において、酸化ストレス刺激は ATX mRNA 発現が誘導されたこと、そして LPA シグナル刺激は HTR における ROS 集積を減らす作用があることから ATX-LPA シグナルは絨毛細胞において酸化ストレスに反応して誘導されて ROS の除去に働く抗酸化システムとしての機能があることが

示唆された。

以上より妊娠中の酸化ストレス蓄積に反応して胎盤における ATX 産生が誘導されていること、そして、遅発型 HDP では胎盤内の酸化ストレスの病的な集積が生じており、その結果として ATX 産生が正常妊娠よりも亢進していることが推測された。正常妊娠の血清 ATX 濃度と BPR の関係で示唆されるように胎盤の ATX-LPA シグナルは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。本研究は、妊娠における ATX-LPA 回路の調節と胎盤機能の関係の解明に寄与し、血清 ATX 濃度は周産期予後を予測する新たなマーカーとなり得ると考えられ、学位の授与に値するものとする。