

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

抗リン脂質抗体症候群合併母体からの新生児のバイオマーカーに関する研究

研究分担者 高橋尚人 東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
准教授

研究要旨 抗リン脂質抗体症候群(APS)合併母体の治療の評価に、新生児の血中バイオマーカー測定を行う場合、どのバイオマーカーを用いるべきかを検討する目的で、早産児を含む新生児の臍帯血中バイオマーカーを解析した。APS 合併母体からの児は FGR をきたすことが多いが、FGR 児では有意に IL-6 低値、TGFβ1、β2 低値が認められた。TGFβは胎児発育と非常に高い相関があり、これらのバイオマーカーが FGR 児の評価に有用である可能性がある。今後、実際に APS 合併母体からの出生児でこれらのバイオマーカーを用いた検討を行うべきと考えられた。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)合併の母体より出生した児は胎児発育不全(FGR)をきたす可能性が高い。今後、本研究事業において、新たな治療法が確立した場合、その治療が新生児にどのように影響するのかを明確にするために、合併症の有無や長期予後の調査のみならず、バイオマーカーの面で検討するのが良いと考えられる。しかし、APS 母体から出生した児というだけでなく、FGR 児に関連する新生児のバイオマーカーについても未だ必ずしも明確ではない。

そこで、次年度の臨床試験に向けて、児の評価のためにどのバイオマーカーを用いるべきか、新生児の臍帯血のバイオ

マーカープロファイルを解析した。

B. 研究方法

早産、正期産に関わらず、種々の臨床状況で出生する児の臍帯血を採取し、血清・血漿を分離し、含まれる各種バイオマーカー濃度を測定した。測定には Bio-rad 社の bio-plex system による beads array 法を用いた。測定した項目は IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IFNγ、TNFα、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、MIP-1β、TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3。

その他、APS ではないものの、Sjogren 症候群抗体 SS-A、SS-B 抗体陽性の母体から出生した児のバイオマーカーを臍帯

血と出生後の末梢血について経時的に検討し、母体免疫学的異常が児にどのような影響を与えるかを検討した。

(倫理面への配慮)

研究は大学倫理委員会への申請に基づき、検体・資料の匿名化を行い個人情報を保護し、また採血量も 0.1-2ml と極微量にした。

C. 研究結果

FGR42例を含む臍帯血224例で検討した。FGRのある児ではIL-6が有意に低値だった。その他、帝王切開例ではIL-5、IL-6、GM-CSF、G-CSF、TGFβがいずれも有意に低値であった。また、胎児機能不全(NRFS)例ではIL-8が高値、IL-5、IL-12が低値、母体妊娠高血圧症候群(PIH)例ではMCP-1が有意に低値であった。最も多くのサイトカインの変動がみられたのが母体絨毛膜羊膜炎(CAM)例で、児のIL-6、IL-8、G-CSF、IL-10、TNFα、MCP-1が有意に高値だった。

一方、TGFβについては、臍帯血で常に陽性で、特にTGFβ1は10,000pg/mL以上と、他のバイオマーカーと比較し血中濃度が非常に高く、また他のサイトカインの動きと関連しないことが確認された。TGFβ1とβ2は非常に高い相関を示し($p<0.001$)、TGFβ1は男児で有意に高値($p=0.021$)で、FGR児で有意に低値($p=0.020$)だった。しかし、他の周産期臨床所見とは必ずしも関連をもたず、帝王切開例、母体PIH例、母体CAM例、母

体ステロイド投与については、その有無によって児のTGFβには有意差を認めなかった。尚、母体APSについては、診断基準が主治医ごとに曖昧だったため、今回は検討できなかった。

また、SSA、SSB抗体陽性母体からの出生児1例において、臍帯血からすでにIL-6、IL-8の高値が認められ、その後も長期にわたる末梢血炎症性サイトカイン高値が確認され、母体免疫学的異常が児に長期にわたり影響を与えることが確認された。

D. 考察

臍帯血において、サイトカインを始めとするバイオマーカーは母体と胎児の周産期臨床所見により大きく変化することが確認された。多くのサイトカインが関連して変動し、特にCAM合併母体からの児では、IL-6高値を含め、多くのサイトカインが変動する。FGR児ではIL-6低値が認められ、胎児発育とIL-6は何らかの関係があると考えられた。また、TGFβ1、TGFβ2はFGR例で有意に低値であった($p=0.020$)。TGFβは通常でも10000pg/ml以上の濃度を保ち、TGFβ1の場合、在胎週数とは $R=0.474$ ($p=0.0001$)、出生体重とは $R=0.503$ ($p=0.0001$)で、胎児発育とも高い相関があったことから、胎児の発育・発達に大きな役割を担っていると推測された。

以上から、APS母体から出生した児の評価には、臨床所見や長期予後のみなら

ず、これらバイオマーカー測定を用いることが有用と考えられた。次年度にはぜひ、APS 合併母体例において、これらバイオマーカーを測定し、適切な対応法の確立にむけてのひとつの情報にしたい。

また今回、Sjogren 症候群抗体陽性の母体から出生した特殊な新生児において、サイトカインプロファイルを経時的に検討し、病態把握に有用であったことから、可能であれば今後、本事業において多施設共同臨床研究の適応となった母体から出生した児においては、同様の経時的なサイトカインプロファイルの解析を行うのが良いと考えられた。

E. 結論

FGR 児では IL-6 低値、TGFβ1、β2 低値が認められた。これらのバイオマーカーを用いて APS 母体からの児の状態評価を行うことができる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki Y, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Matano M, Nishimura H, Kono Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a newborn infant born to a mother with Sjogren syndrome antibodies. J Perinatology 2013; 33(7): 569-71.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし