

分担課題:絨毛癌細胞(BeWo)での抗 β 2-GPI 抗体によるサイトカイン産生について

研究分担者 山本 樹生 日本大学産婦人科学分野教授

研究要旨

抗 β 2-GPI 抗体の絨毛細胞に対する作用を検討するため、BeWo 細胞に phosphatidylserine を発現させさらに β 2-GPI を結合させた系を作成し、抗 β 2-GPI 抗体が作用した絨毛癌細胞でのサイトカイン産生について検討した。

抗 β 2-GPI 抗体陽性 IgG は BeWo 細胞に作用して proinflammatory cytokine である IL6 および IL8 を産生させた。抗 β 2-GPI 抗体は絨毛細胞に結合したのち proinflammatory cytokine 産生させ、抗リン脂質抗体を伴う妊娠において炎症反応を増加させる可能性を推察した。

A. 研究目的

抗 β 2-GPI 抗体の作用機序として胎盤の血栓、絨毛機能障害の他に抗 β 2-GPI 抗体が血管内皮細胞や胎盤絨毛を活性化する機構が報告されている。今回、抗 β 2-GPI 抗体の絨毛細胞に対する作用を検討するため、BeWo 細胞に phosphatidylserine を発現させさらに β 2-GPI を結合させた系を作成し、抗 β 2-GPI 抗体が作用した絨毛癌細胞でのサイトカイン産生について検討した。

B. 研究方法

インフォームド・コンセントを得て正常非妊娠婦人および抗 β 2-GPI 抗体陽性婦人より血清を採取し、Protein G カラムにて IgG を抽出した。絨毛癌細胞 (BeWo 細胞) を 24-well tissue culture plate に播き、folksoline を用い分化させ、さらに一定量の抽出 β 2-GPI を添加後培養した。その後、各 IgG を反応させ 24 時間後に上清を採取、サイトカイン産 (IL2, IL4, IL10, TNF- α , IFN- γ and GM-CSF) について suspension array system Bio-Plex (BIO-RAD) を用いて検討した。

C. 研究結果

抗 β 2-GPI 抗体陽性 IgG の添加により正常非妊娠婦人 IgG 添加比し上清中 IL6 および IL8 の有意な増加が認められた。

D. 考察

抗 β 2-GPI 抗体は BeWo 細胞に作用して proinflammatory cytokine である IL6 および IL8 を産生させた。抗 β 2-GPI 抗体は絨毛細胞に結合したのち proinflammatory cytokine 産生させ、抗リン脂質抗体を伴う妊娠において炎症反応を増加させ胎盤の機能を阻害し流産・死産を生ずる可能性がある。これにはシグナル伝達物質 NF- κ B を作動させる可能性がある。抗 β 2-GPI 抗体は、絨毛癌細胞のみならず上毛細胞においてもシグナル伝達分子を活性する可能性がある。

E. 結論

抗 β 2-GPI 抗体陽性 IgG は BeWo 細胞に作用して proinflammatory cytokine である IL6 および IL8 を産生させた。抗 β 2-GPI 抗体は絨毛細胞に結合したのち proinflammatory cytokine 産生させ、抗リン脂質抗体を伴う妊娠において炎症反応を増加させる可能性を推察した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 論文発表
- Effects of anti β 2-GPI antibody on PIGF, VEGF and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line Go Ichikawa, Tatsuo Yamamoto, Fumihisa Chishima, Akikazu Nakamura, Souichirou Kuno, Takayuki Murase,

Manami Suzuki J Obstet Gynecol Reseach in press

- 2) 抗 β 2-GPI 抗体とその作用機序 山本樹生、市川 剛、千島史尚、医学のあゆみ 233(2)163-167,2010

2. 学会発表

- 1) β 2-GPI を結合させた絨毛癌細胞(BeWo)内での抗 β 2-GPI 抗体によるシグナル伝達機構の解明 市川 剛、加藤恵理奈、中村晃和、浅沼 亜紀、林 忠佑、久野宗一郎、千島史尚、山本樹生 第62回日産婦学会 東京 4月 2010
- 2) 抗 β 2-GPI 抗体による絨毛癌細胞(WeWo)でのTLRs mRNA の発現変化について中村晃和、市川 剛、千島史尚、宮川康司、鈴木真美、山本樹生 第62回日産婦学会 東京 4月 2010
- 3) Effects of anti β 2-GPI antibody on the expression of TLRmRNA and cytokine production in choriocarcinoma cell Tatsuo Yamamoto ,Akikazu Nakamura,Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Go Ichikawa,Souichirou Kuno,Takayuki Murase,Fumihisa Chisima, Manami Suzuki 30th Annual meeting of american society reproductive immunology 2010
- 4) Signal transduction in choricarcinoma cell line caused by anti β 2-GPI antibody binding, Go Ichikawa, Erina Kato,Akikazu Nakamura,Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Souichirou Kuno,Fumihisa Chisima, Manami Suzuki, Tatsuo Yamamoto 30thAnnual meeting of of american society reproductive immunology 2010
- 5) Effects of anti β 2-GPI antibodies on the production of cytokines in choriocarcinoma (WoBo) cell Tatsuo Yamamoto, Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Go Ichikawa, Fumihisa Chisima, Manami Suzuki, 11th International Society Immunology reproduction Aug 2010
- 6) 抗 β 2-GPI 抗体による絨毛癌細胞(WeWo)でのTLRs mRNA の発現変化について 中村晃和、市川 剛、千島史尚、宮川康司、鈴木真美、山本樹生 第18回 胎盤学会 9月 2010

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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Go Ichikawa, Tatsuo Yamamoto, Fumihisa Chishima , Akikazu Nakamura, Souichirou Kuno, Takayuki Murase, Manami Suzuki	Effects of anti β 2-GPI antibody on PIGF ,VEGF and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line	J Obstet Gynecol Reseach			in press
山本樹生、市川 剛、 千島史尚	抗 β 2GPI 抗体とその作用機 序	医学のあゆみ	233(2)	163-167	2010