

分担課題：抗 β 2-glycoproteinI (GPI)抗体の絨毛癌細胞株よりの Placenta growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) および soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR1)産生への影響に関する研究

研究分担者：山本 樹生 日本大学医学部医学科産科婦人科学教室教授

研究要旨

抗 β 2-GPI抗体は血栓を生じ胎盤機能を障害する以外に、抗 β 2-GPI抗体が絨毛よりの PlGF 産生を抑制して胎盤機能を障害し胎児発育を阻害する可能性を証明した。これには補体は関与せず、絨毛細胞表面に結合し作用する可能性がある。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体、特に抗 β 2-GPI抗体の胎盤絨毛に対する影響を検索するため増殖因子に注目し、抗 β 2-GPI抗体の絨毛癌細胞よりの PlGF, VEGF および sVEGFR1 の産生に与える影響を検討した。

B. 研究方法

培養絨毛癌細胞に抗 β 2-GPI抗体の陽性および陰性血清を添加し24時間後の上清中の各因子を測定した。PlGFの産生抑制因子を検索するため抗 β 2-GPI抗体陽性および陰性血清より IgG を抽出し、絨毛癌細胞よりの PlGF 産生に対する IgG の影響を検討した。PlGF 産生抑制が補体の影響をうけるかどうか検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は日本大学の倫理委員会の承認を受けて実施している。

C. 研究結果

1. 抗 β 2-GPI抗体の陽性血清では陰性血清に比し上清中の PlGF 値の低下認めたが、VEGF、sVEGFR1 値において差を認めなかった。
2. 抗 β 2-GPI抗体陽性血清よりの IgG は絨毛癌細胞よりの PlGF 産生を抑制したが、陰性血清よりの IgG は PlGF 産生を抑制しなかった。
3. 添加血清の補体非働化の有無により PlGF 産生抑制は変化しなかった。

D. 考察

抗 β 2-GPI抗体陽性血清の PlGF の産生抑制作用は IgG、すなわち抗体によるものと考えた。PlGF 産生抑制が補体の影響をうけるかどうか検討したが、添加血清の補体非働化の有無により PlGF 産生抑制は変化しなかった。このため抗 β 2-GPI抗体による PlGF 産生抑制は補体の影響をうけないと考えた。作用機転としては絨毛細胞表面のフォスファチジルセリンに結合した β 2-GPIに結合し作ることが PlGF 産生抑制に関与している可能性を推察している。

E. 結論

抗 β 2-GPI抗体は血栓を生じ胎盤機能を障害する以外に、抗 β 2-GPI抗体が絨毛よりの PlGF 産生を抑制して胎盤機能を障害し胎児発育を阻害する可能性を証明した。これには補体は関与せず、絨毛細胞表面に結合し作用する可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
1) Yamamoto T., Murase T., Kuno S., Ichikawa G., Chishima F.: Leukocyte subpopulation in ascites of women with preeclampsia. Am. J. Reprod. Immunol. 60(4):318-324, 2008.
2) 山本樹生: 妊娠時の免疫系. 周産期医学. 38増刊号. 48-53, 2008.

2. 学会発表

- 1) Ichikawa G., Yamamoto T., Aoki Y., Kuno S., Murase T., Chishima H.: Effects of anti β 2-GPI antibody positive sera on VEGF, PlGF, Endoglin and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line. American Society for Reproductive Immunology-28th Annual Meeting. June 10-14, 2008. Chicago, USA.
- 2) 市川剛, 中村晃和, 鈴木真美, 久野宗一郎, 村瀬隆之, 山本樹生: 抗 β 2-GPI 抗体の絨毛癌細胞よりの PlGF 産生に対する影響. 第23回生殖免疫学会. 2008年12月6日-7日. 富山.
- 3) 青木洋一, 山本樹生, 村瀬隆之, 久野宗一郎, 市川剛, 佐々木重胤, 中沢禎子, 山本範子: 妊娠高血圧症候群患者血清の胎盤絨毛よりの soluble endoglin 産生に対する影響. 第23回生殖免疫学会. 2008年12月6日-7日. 富山.

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
<u>Yamamoto T., Murase T., Kuno S., Ichikawa G., Chishima F.</u>	Leukocyte subpopulation in ascites of women with preeclampsia.	Am. J. Reprod. Immunol.	60(4)	318-324	2008
<u>山本樹生</u>	妊娠時の免疫系	周産期医学	38 増刊号	48-53	2008