

森崎 慎太郎 論文内容の要旨

主 論 文

Effect of labor on plasma concentrations and postpartum clearance of cell-free, pregnancy-associated, placenta-specific microRNAs

母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 microRNA の流入量および分娩後の消失速度と陣痛との関連について

森崎慎太郎、三浦清徳、東島愛、阿部修平、三浦生子、長谷川ゆり、吉田敦、金内優典、吉浦孝一郎、増崎英明

Prenatal Diagnosis : in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学 専攻
(主任指導教員:増崎 英明 教授)

緒 言

microRNA は特異的な mRNA に結合し、調節因子として機能する。妊娠に関連した胎盤特異的 microRNA は、胎盤の分化や妊娠の維持に関与すると考えられている。また、妊娠合併症との関連が報告されているが、母体血漿中への流入量に影響を与える要因については明らかでない。胎盤特異的 microRNA の流入量と妊娠予後との間に何らかの関連があるならば、母体血漿中への流入量や消失速度を知ることは重要である。一方、胎盤特異的 microRNA は、胎盤から放出されているにも関わらず、流入量に対する陣痛の影響は未だ明らかになっていない。また、陣痛の消失速度への影響についても明らかではない。

本研究では、microRNA の母体血漿中への流入量、および消失速度に及ぼす陣痛の影響を確認するため、陣痛群および非陣痛群における母体血漿中への microRNA の流入量を分娩前後で測定し、比較検討した。

対象と方法

本研究は倫理審査委員会の承認と患者の同意のもとに行われた。正常妊婦で患者背景に有意差のない、陣痛発来後に帝王切開を行った 32 例を陣痛群、陣痛発来前に帝王切開を行った 32 例を非陣痛群とした。分娩前後に母体血を採取し、胎盤特異的 microRNA である miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b 流入量を絶対定量した。そして、以下の 4 項について検討した。

- ① 両群間における分娩前の流入量を比較した。
- ② 両群間における分娩後の流入量およびその消失速度を比較した。
- ③ 両群において、腎機能の指標である推算糸球体濾過量(eGFR)と、流入量および消失速度との相関を確認した。
- ④ 陣痛群において、陣痛持続時間(陣痛の最初の収縮から分娩までの時間)と、流入量および消失速度との相関を確認した。

両群間の比較解析には Mann-Whitney の U 検定を用い、分娩前後の比較解析には Wilcoxon の符号順位検定を用いた。相関解析には Pearson の積率相関係数を用いた。p<0.05 のとき有意差有りとした。

結 果

- ① 陣痛群における分娩前の miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の流入量の中央値(最小値-最大値)copies/mL は、それぞれ 9200.7(1306.3-64178.5)、91715.8(6912.7-607950.7)、77325.2(19366.7-959079.2)および 11976.5(1019.1-96979.0)であった。一方、非陣痛群におけるそれらは、それぞれ 5126.5(1528.2-15541.1)、33596.6(1985.2-240108.3)、38135.0(10653.0-462770.1)および 4269.4(211.9-23608.3)であった。陣痛群における流入量は、非陣痛群におけるそれと比べ、いずれも有意に高値を示した(いずれも p<0.01)。
- ② 陣痛群における分娩後の miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の流入量の中央値(最小値-最大値)copies/mL は、それぞれ 1411.6(28.5-5029.0)、1005.2(124.9-9242.4)、2345.8(251.0-37404.3)および 1605.7(165.9-6400.6)であった。一方、非陣痛群におけるそれらは、それぞれ 482.6(27.9-6810.8)、562.6(25.9-4732.4)、926.2(42.2-7641.2) および 626.0(12.3-4337.0)であった。陣痛群における流入量は、非陣痛群におけるそれと比べ、いずれも有意に高値を示した(いずれも p<0.05)。また、両群とも、分娩後における 4 種の胎盤特異的 microRNA の流入量は有意に減少していた(いずれも p<0.001)。陣痛群における miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の消失速度の中央値(最小値-最大値)copies/mL/h は、それぞれ 295.8(50.3-2555.3)、3768.6(273.7-106836.1)、3119.2(691.7-39836.3)および 355.0(7.1-10658.0)であった。一方、非陣痛群におけるそれらは、それぞれ 200.8(22.6-2153.8)、1305.8(75.0-46159.4)、1471.3(330.4-19186.2) および 119.6(0.2-4294.4)であった。陣痛群における消失速度は、非陣痛群におけるそれと比べ、いずれも有意に高値を示した(いずれも p<0.05)。
- ③ 陣痛群における分娩前の miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の流入量と eGFR との相関係数は、それぞれ -0.380、-0.154、-0.245 および -0.137 であり、いずれも相関は認められなかった。同じく、非陣痛群においても、いずれも相関は認められなかった。陣痛群における miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の消失速度と eGFR との相関係数は、それぞれ -0.393、-0.155、-0.250 および -0.131 であり、いずれも相関は認められなかった。同じく、非陣痛群においても、いずれも相関は認められなかった。
- ④ 陣痛群における分娩前の miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b の流入量と陣痛持続時間との相関係数は、それぞれ 0.070、-0.133、-0.074 および -0.029 であり、いずれも相関は認められなかった。また、これらの消失速度と陣痛持続時間についても、いずれも相関は認められなかった。

考 察

陣痛という胎盤への物理的要因が、妊娠関連胎盤特異的 microRNA 流入量に影響を与えたことが考えられた。また、陣痛は、分娩前の胎盤特異的 microRNA 流入量とその消失速度に対して影響を与えていたが、陣痛持続時間との関連は認めなかった。陣痛が流入量および消失速度を増加させるメカニズムの解明には更なる検討が必要と考えられた。腎機能正常の症例において、eGFR は、胎盤特異的 microRNA 流入量およびその消失速度とは関連の無いことが確認された。

本研究により、陣痛が母体血漿中への妊娠関連胎盤特異的 microRNA 流入量を増加させる要因であることが判明した。今後、母体血漿中の妊娠関連胎盤特異的 microRNA 定量により、過強陣痛の予知や母児間輸血症候群の分子マーカーとして応用できる可能性がある。また、妊娠関連胎盤特異的 microRNA の生理的特性を明らかにすることで、切迫早産の発症メカニズムの解明に役立つことが期待される。