OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Evaluation of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a biomarker of fetal infection
Author(s)	梶本, 恵津子
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82091
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	梶本　恵津子
論文題名 Title	Evaluation of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a biomarker of fetal infection （胎児感染バイオマーカーとしてのLeucine-rich alpha-2 glycoproteinの評価）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

子宮内胎児感染のマーカーとしては現在、主にC reactive protein (CRP)が用いられているが、胎児肝臓の未熟性のため、成人と比較し有用な炎症マーカーとはなりえていない。新規炎症マーカーの同定が求められているため、本研究では肺結核や小児虫垂炎で炎症マーカーとして有用と報告されているLeucine rich α2 glycoprotein (LRG)の子宮内胎児感染の炎症マーカーとしての有用性を検証した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究では、子宮内胎児感染は組織学的絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis; CAM)ならびに組織学的臍帯炎(Funisitis)を有するものと定義した(CAM-f(+))。一方、母体感染は組織学的絨毛膜羊膜炎を有するが組織学的臍帯炎を認めないものとした（CAM-f(-)）。さらに、臨床的に絨毛膜羊膜炎を認めない症例をコントロール群（control）として設定した。2012年6月から2017年6月までの間に当院で分娩した症例をリクルートし、多胎、22週未満の分娩、胎児致死性疾患を除外した。その中で上記3群の定義に該当し、かつ分娩時臍帯血保存のあった症例はCAM-f(+)群14症例、CAM-f(-)群31症例、control群50症例であった。これらの臍帯血血清中LRG濃度をELISA法で測定し、解析した。また、比較対象としてCRP を同一検体で測定し、比較、検討した。まずcontrol群において分娩週数、出生体重、産科合併症が臍帯血血清中LRGに影響しないことを確認した。CAM-f(+)群における臍帯血血清中LRG値(中央値10.37 [四分位範囲5.21-13.7] μg/ml)は、CAM-f(-)群(3.61 [2.71-4.65] μg/ml)；$P<0.01$)、control群(3.39 [2.81- 3.93] μg/ml)と比較し有意に上昇しており($P<0.01$)、receiver operating characteristic曲線はCRPよりも感度、特異度ともに良好であった(area under the curve LRG: 0.97, CRP: 0.80)。

続いてLRGの産生部位について検討した。絨毛、脱落膜、絨毛膜、羊膜、臍帯の免疫染色では、control群と比較しCAM-f(+)群のLRGの発現の有意差を認めず、炎症局所でのLRG産生の増加を認めなかった。

そこで、妊娠中期に分娩となり剖検を行った胎児の肝臓組織のLRG産生について、免疫染色を用いて解析した。子宮内胎児感染症例1例ならびに非感染症例1例の比較では前者でLRG発現を認めたが、非感染症例ではLRGの発現を認めなかった。

次に、lipopolysaccharide(LPS)の子宮内投与にて作成した子宮内胎児感染モデルマウスを用いて肝組織におけるLRG上昇を検討した。子宮内胎児感染モデルマウスの胎仔各臓器（脳、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胎盤、臍帯）の免疫染色を行なったところ肝臓の肝細胞でのみLRG発現が上昇しており、肝臓でのLRGのmRNA発現においてもPBSを投与したcontrol群と比較し有意な増強を認めた。

胎児肝細胞株WRL68を用いた解析では、過去に子宮内胎児感染と関連が報告されているIL-6, IL-22, IL-1β, TNF-αを用い刺激を加えたのちRT-PCR法でm-RNA発現を解析した。これらのサイトカイン刺激によりWRL68細胞ではSTAT3、NF-κBの経路を介して、LRG-mRNAの発現増強を認め、LRGの産生能力を有することが示された。さらにLRGではIL-6とIL-1βもしくはTNF-αの両方を添加することで、それぞれ単独よりも発現増強を認め、相乗効果も認められた。一方、CRP-mRNAはサイトカイン刺激による誘導を認めなかった。

〔総　括(Conclusion)〕

臍帯血血清中LRGは子宮内胎児感染を反映できるマーカーとなりうる。また、子宮内胎児感染に伴い、炎症性サイトカインの刺激を受けた胎児肝細胞によるLRG産生が行われ、臍帯血血清中LRG値が上昇すると考えられた。

（1913文字）

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　梶本　恵津子

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	木村　正
副　査	大阪大学教授	大薗恵一
副　査	大阪大学教授	森井英一

論文審査の結果の要旨

本研究は肺結核や小児虫垂炎で炎症マーカーとして着目されているLeucine rich α2 glycoprotein (LRG)が子宮内胎児感染の有用な炎症マーカーとなりうるかを検証した。臨床検体を用い、臍帯血血清中LRG濃度を解析した結果、子宮内胎児感染群では臍帯血血清中LRG値がコントロール群や母体感染群と比較し有意に上昇しており、現在子宮内胎児感染のマーカーとして汎用されているCRPよりも感度、特異度ともに良好であることを示した。子宮内胎児感染におけるLRGの産生部位は炎症局所の組織ではなく、肝細胞であることを免疫染色にて証明した。また、複数のサイトカイン刺激により胎児肝細胞においてLRGの発現が誘導され、相乗効果も認められる点が、CRPと異なることを明らかにした。LRGの子宮内胎児感染の炎症マーカーとしての有用性を示した本研究結果は学位に値するものと認める。