

妊娠中毒症発症の発症機序における子宮局所の 凝固線溶系とサイトカインの関与

(研究課題番号：09671717)

平成9年度科学研究費補助金 基盤研究(C)

研究成果報告書



平成11年3月

研究代表者 中 林 正 雄

(東京女子医科大学母子総合医療センター・教授)



目 次

はしがき

研究発表..... 1

研究報告..... 3

研究論文別冊..... 5

は し が き

平成9年度から平成10年度までの2年間にわたり、研究課題「妊娠中毒症発症の発症機序における子宮局所の凝固線溶系とサイトカインの関与」に対し、文部省科学研究費補助金 基盤研究（C）の交付を受けたのでここに研究成果を報告する。

[研究組織]

研究代表者：中林 正雄 （東京女子医科大学・医学部・教授）

研究分担者：塩崎美織子 （東京女子医科大学・医学部・助手）

平野 郁子 （東京女子医科大学・医学部・助手）

[研究経費]

平成 9年度	1、400千円
平成10年度	1、100千円
計	2、500千円

— 研 究 発 表 —

研 究 発 表

(1) 学会誌等

Meiyang Gao, Masao Nakabayashi, Mari Sakura, Yoshihiko Takeda
The Imbalance of Plasminogen Activators and Inhibitor in Preeclampsia
J Obstet Gynaecol Res 22:9-16, 1996

Meiyang Gao, Mari Sakura, Masao Nakabayashi, Yoshihiko Takeda
Preeclampsia Is Associated With Depressed Fibrinolysis in Placenta
J Matern Fetal Invest 6:91-96, 1996

雨宮照子、中林正雄、安達知子、武田佳彦
抗リン脂質抗体陽性妊婦における凝固線溶系動態に関する研究
東女医大誌 67:892-901, 1997

中谷明子、中林正雄、武田佳彦
子宮内胎児発育遅延における絨毛の抗血栓機能の意義に関する研究
東女医大誌 67:973-982, 1997

安藤一人、中林正雄、武田佳彦
妊娠中毒症の発症予防に関する臨床的、基礎的検討
—低用量アスピリン療法を中心として—
東女医大誌 67:1023-1030, 1997

平野郁子、中林正雄、矢島正純、武田佳彦
胎盤形成過程における線溶系因子の検討
東女医大誌 67:1078-1083, 1997

Mari Sakura, Masao Nakabayashi, Yoshihiko Takeda, Kodo Sato
Elevated Fetal Fibronectin in Midtrimester Amniotic Fluid Is Involved with the Onset of Preeclampsia
J Obstet Gynaecol Res 24:73-76, 1998

Masao Nakabayashi, Mari Sakura, Yoshihiko Takeda, Kodo Sato
Elevated IL-6 in Midtrimester Amniotic Fluid Is Involved with the Onset of Preeclampsia
Am J Reprod Immunol 39:329-334, 1998

(2) 出版物

Tomoko Adachi, Masao Nakabayashi, Yoshihiko Takeda
Effects of low dose aspirin on the pathohistology of placenta and on the pregnancy of women with positive levels of β 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibody
Increasingly Safe and Successful Pregnancies. Elsevier Science B. V. 1996

Tomoko Adachi, Masao Nakabayashi, Yoshihiko Takeda
Significance of Antiphospholipid Antibodies in Pregnancy
Recent Advances on the Pathophysiology of Pregnancy. Simul International 1997

Mari Sakura, Masao Nakabayashi
Fibrinolytic factors and fetal fibronectine in maternal plasma and amniotic fluid
NEW ASPECTS OF PERINATAL MEDICINE AND PERINATAL HEMOSTASIS.
Hokkaido University Press 1998

— 研 究 報 告 —

研 究 報 告

研究目的：妊娠中毒症の発症には絨毛細胞の脱落膜への侵入・増殖過程の障害が関与し、胎盤局所の免疫系、凝固線溶系の関与が示唆される。本研究においては正常妊娠について妊娠初期、中期、後期および妊娠中毒症の胎盤絨毛、脱落膜における凝固線溶系因子を測定し、さらに血小板由来サイトカインが凝固線溶系に与える効果について検討した。

方法：A. 正常妊娠初期、中期、後期および重症妊娠中毒症の胎盤を用い、絨毛、脱落膜の組織抽出液を検体として、ウロキナーゼタイププラスミノゲンアクチベータ（uPA）、uPAレセプタ（uPAR）、プラスミノゲンアクチベータインヒビター1（PAI-1）、トロンボモジュリン（TM）を測定した。さらにこれらの免疫染色を行った。

B. 妊娠初期胎盤より絨毛細胞および脱落膜細胞を分離。これらの細胞培養系に血小板由来増殖因子（PDGF）、血小板第4因子（PF4）、トランスフォーミング増殖因子 β （TGF- β ）を添加し、培養絨毛細胞上清中の胎児性フィブロネクチン（FFN）濃度および培養脱落膜細胞上清中のPAI-1濃度をELISA法で測定した。

成績：1）uPA、uPARは妊娠初期、中期絨毛、とくに脱落膜中に侵入している絨毛組織に認められ、後期には低下した。正常と妊娠中毒症で差は認めなかった。

2）PAI-1は後期の脱落膜に多く、妊娠中毒症では正常に比べて有意に高値を示した。

3）TMは後期の絨毛に多く、妊娠中毒症では正常に比べて有意に低値を示した。

4）TGF- β は脱落膜のPAI-1産生を亢進させ、絨毛細胞のFFN産生を亢進させた。

結論：1）胎盤形成には妊娠初期、中期絨毛のuPA、uPARが関与し、妊娠後期脱落膜中PAI-1産生亢進は妊娠中毒症の病態に関与することが示唆された。

2）妊娠中毒症の胎盤ではTM低値、PAI-1高値であり、凝固抑制系の低下、線溶抑制系の亢進が示された。

3）血小板凝集亢進はTGF- β 上昇を介して線溶抑制系を亢進させ、妊娠中毒症の進展に関与することが示唆された。

Involvement of coagulation and fibrinolytic systems and cytokines in placenta with pathogenesis of preeclampsia

Object: Impaired invasion of the chorionic villi to the basement decidual layer is a possible pathogenesis of preeclampsia. In the process of placentation, the involvement of coagulation and fibrinolytic systems and cytokines in the placenta is suggested. The object of this study is to elucidate the role of coagulation and fibrinolytic systems in the process of placentation in normal and preeclamptic patients.

Methods: We analyzed the fibrinolytic factors - urokinase type plasminogen activator (uPA), uPA receptor (uPAR), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), and thrombomodulin (TM) in normal placentae of the 1st, 2nd and 3rd trimester. These results were compared to those of preeclamptic patients.

In addition, transforming growth factor- β (TGF- β), which is released by platelet aggregation, was added to cultures of isolated placental cells collected in early pregnancy to examine the effects of TGF- β on the productions of fetal fibronectin (FFN) and PAI-1.

Results: 1. It was revealed immunohistochemical by that the localization of uPA and uPAR was recognized in the cytotrophoblastic cells and extravillous trophoblastic cells of the 1st and 2nd trimester placenta.

2. The levels of uPA and uPAR in the 3rd trimester placenta were lower than those in the 1st and 2nd trimester placenta, and there were no differences between those in normal and preeclamptic patients.

3. The levels of PAI-1 in decidual extracts of preeclampsia were significantly higher than those of normal.

4. The levels of TM in chorionic extracts of preeclampsia were significantly lower than those of normal.

5. TGF- β significantly increased both PAI-1 production in decidual cells and FFN production in chorionic cells in culture in a dose-dependent manner.

Conclusions: 1. These results suggest that expression of uPA and uPAR on trophoblasts may play an important role in the regulation mechanisms of the invasion and implantation of the placenta.

2. It was suggested that the promotion of platelet aggregation and a local increase in TGF- β in the placenta may contribute to the occurrence of preeclampsia.

3. It was suggested that placental circulation in preeclampsia was in a hypercoagulable and hypofibrinolytic state.

KEY WORDS

- (1) preeclampsia (2) placenta (3) urokinase type plasminogen activator (uPA)
(4) plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) (5) thrombomodulin
(6) transforming growth factor- β (TGF- β) (7) fetal fibronectin