

Banyu Foundation Research Grant 2014—女性研究者支援—

研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学教室
氏 名	原(山下) 亜紀
研究テーマ	オメガ3脂肪酸の早産予防効果に関する研究

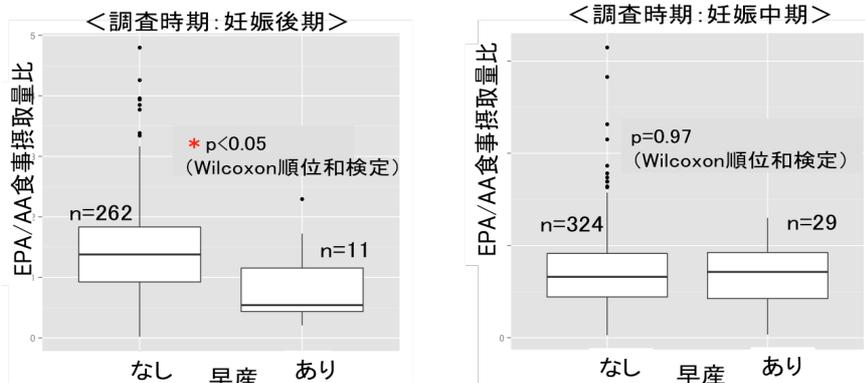
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】早産は現代周産期医学にとって最も重要な課題の一つである。原因は多様であるが、多くの場合、絨毛膜羊膜炎に代表される感染、炎症が関わっている。その機序として、細菌性膣症から子宮頸管、子宮体部、胎児へと上行性に炎症が波及し、過剰な炎症の持続が子宮収縮、早産へと発展すると考えられている。本研究ではオメガ3脂肪酸の抗炎症作用に着目し、その早産予防効果を検証することを目的とした。①マウスを用いた基礎研究と②妊婦を対象とした臨床研究を行った。

【研究手法】①大腸菌リポ多糖(LPS)を妊娠15日目に経腔的に子宮頸部へ局注する早産マウスモデルを用いた。先行研究において、内因性にオメガ3脂肪酸が生成され、体内の細胞でオメガ3脂肪酸が豊富な状態が維持される fat-1 トランスジェニックマウスに、早産モデルを適用し、同型野生型マウスと早産率を比較した。その結果、fat-1 マウスでは有意に早産率が低下し、両者の子宮の包括的脂質メタボローム解析により、fat-1 マウスにおける 18-HEPE の有意な上昇を認めた。今回の研究では、18-HEPE の直接投与による早産予防効果を検証した。同時に 18-HEPE の活性代謝物である RvE3 の直接投与効果も検証し、投与後の子宮、胎盤組織を採取し、mRNA の発現を定量的 real time PCR 法で測定した。

②倫理委員会承認のもと、文書による同意の得られた妊婦に対し、簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)に回答してもらい、さらに同意の得られた妊婦では、血清脂肪酸4分画を測定した。BDHQの結果は、専用のプログラムで計算(東京大学社会予防疫学分野 佐々木敏博士に委託)し、算出された EPA、AA 摂取量から EPA/AA 比を求め、比較した。

【研究成果】早産マウスモデルの研究から、18-HEPE の前投与(LPS 刺激24時間前)による早産予防効果が証明された。RvE3 投与(LPS 刺激直後と6時間後)による早産予防効果も示された。18-HEPE は RvE3 投与の1000倍の量が必要であったが、RvE3 が不安定であるのに対し、安定した化合物であるため臨床応用への可能性が高いと考えられた。妊婦の食事調査研究の結果からは、後期早産した妊婦は、正常産した妊婦に比べ、妊娠後期の EPA/AA 摂取量比が有意に低いことが示された(下記図)。ただし、母数が少なく、また観察研究であり、生活習慣や BMI など他の要因も関連している可能性があり、EPA の積極的摂取による早産予防効果を検証するためには介入試験が必要と考えられた。



今後、妊婦を対象とした EPA 製剤の内服による介入試験を行う予定である。まず、単群の探索的研究により適切な対象集団、用量設定、安全性の確認を行う。その上で次のステップとして、EPA とのプラセボ対照比較試験を行う予定である。来年度の1年間、単施設での単群の探索研究を行う。

Banyu Foundation Research Grant 2014－女性研究者支援－
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学教室
氏	名	原(山下) 亜紀

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 ・ 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
1	Inoue T, Adachi K, Kawana K, Taguchi A, Nagamatsu T, Fujimoto A, Tomio K, <u>Yamashita A</u> , Eguchi S, Nishida H, Nakamura H, Sato M, Yoshida M, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Cancer-associated fibroblast suppresses killing activity of natural killer cells through downregulation of poliovirus receptor (PVR/CD155), a ligand of activating NK receptor. <i>Int J Oncol.</i> 2016 Oct;49(4):1297-304. (査読あり)	
2	Nishida H, Matsumoto Y, Kawana K, Christie RJ, Naito M, Kim BS, Toh K, Min HS, Yi Y, Matsumoto Y, Kim HJ, Miyata K, Taguchi A, Tomio K, <u>Yamashita A</u> , Inoue T, Nakamura H, Fujimoto A, Sato M, Yoshida M, Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Nishiyama N, Kataoka K, Osuga Y, Fujii T. Systemic delivery of siRNA by actively targeted polyion complex micelles for silencing the E6 and E7 human papillomavirus oncogenes. <i>J Control Release.</i> 2016 Jun 10;231:29-37. (査読あり)	
3	Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Eguchi S, <u>Yamashita A</u> , Tomio K, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Spheroid cancer stem cells display reprogrammed metabolism and obtain energy by actively running the tricarboxylic acid (TCA) cycle. <i>Oncotarget.</i> 2016 May 31;7(22):33297-305. (査読あり)	
4	Taguchi A, <u>Yamashita A</u> , Kawana K, Nagamatsu T, Furuya H, Inoue E, Osuga Y, Fujii T. Recent Progress in Therapeutics for Inflammation-Associated Preterm Birth: A Review. <i>Reprod Sci.</i> 2015 Dec 1. pii: 1933719115618282. (査読あり)	
5	Furuya H, Taguchi A, Kawana K, <u>Yamashita A</u> , Inoue E, Yoshida M, Nakamura H, Fujimoto A, Inoue T, Sato M, Nishida H, Nagasaka K, Adachi K, Hoya M, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol Protects Against Pathological Preterm Birth by Suppression of Macrophage-Mediated Inflammation. <i>Reprod Sci.</i> 2015 Dec;22(12):1561-8. (査読あり)	
6	Nakamura H, Taguchi A, Kawana K, Kawata A, Yoshida M, Fujimoto A, Ogishima J, Sato M, Inoue T, Nishida H, Furuya H, Tomio K, Eguchi S, Mori-Uchino M, <u>Yamashita A</u> , Adachi K, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. STAT3 activity regulates sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in cervical cancer cells. <i>Int J Oncol.</i> 2016 Sep 6. doi: 10.3892/ijo.2016.3681 (査読あり)	
7	Fujimoto A, Kawana K, Taguchi A, Adachi K, Sato M, Nakamura H, Ogishima J, Yoshida M, Inoue T, Nishida H, Tomio K, <u>Yamashita A</u> , Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Inhibition of endoplasmic reticulum (ER) stress sensors sensitizes cancer stem-like cells to ER stress-mediated apoptosis. <i>Oncotarget.</i> 2016 Jun 17. doi: 10 (査読あり)	
8	Sato M, Kawana K, Adachi K, Fujimoto A, Yoshida M, Nakamura H, Nishida H, Inoue T, Taguchi A, Takahashi J, Kojima S, <u>Yamashita A</u> , Tomio K, Nagamatsu T, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Decreased expression of the plasminogen activator inhibitor type 1 is involved in degradation of extracellular matrix surrounding cervical cancer stem cells. <i>Int J Oncol.</i> 2016 Feb;48(2):829-35. doi: 10.3892/ijo.2015.3283 (査読あり)	

9	Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T, <u>Yamashita A</u> , Oda K, Ishikawa M, Kasamatsu T, Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N; Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review. Jpn J Clin Oncol. 2015 Jul;45(7):611-6. (査読あり)
---	--

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年4月	第68回日本産科婦人科学会学術講演会、山下亜紀、Lower diet intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids(PUFAs) during late pregnant is associated with late preterm birth
2	2015年4月	第67回日本産科婦人科学会学術講演会、山下亜紀、CIN3治療薬であるHPV E7 標的癌ワクチンの改良をめざした乳酸菌の菌体表出 E7 分子数に関する検討
3	2015年1月	第33回周産期シンポジウム、山下亜紀、周産期における ω3 多価不飽和脂肪酸の抗炎症作用と早産予防効果に関する研究
4	2015年11月	第30回日本生殖免疫学会、井上恵莉、オメガ-3脂肪酸代謝産物による早産予防について
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		