

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Expression level of long noncoding RNA H19 of normotensive placentas in late pregnancy relates to the fetal growth restriction.

妊娠後期における正常血圧妊婦の胎盤中の Long noncoding RNA H19 発現量は胎児発育不全に関連している

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

大学院生 角田 陽平

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2020 掲載予定

胎児発育不全（Fetal growth restriction、以下 FGR）は新生児死亡や新生児合併症のリスクを上昇させると言われているが、その多くの病因は不明である。Long noncoding RNA H19（H19）は胎盤絨毛に豊富に発現している遺伝子で、過去の報告では H19 が FGR 発症に関与している可能性が示唆されているが、FGR 胎盤における H19 の機能はいまだに不明である。本研究では妊娠 34 週以降の妊娠合併症のない胎盤で、H19 発現と FGR の関連性を明らかにすることを目的とした。

妊娠 34 週から 41 週の単胎妊婦から得られたホルマリン固定後の胎盤を集積した。出生体重が 10 パーセント未満であった児から得た胎盤を SGA（small for gestational age）胎盤とし、標準出生体重児から得た胎盤は AGA（appropriate for gestational age）胎盤とした。妊娠高血圧腎症などの合併症を認めない母体から得た SGA 胎盤 14 例と AGA 胎盤 18 例を用いた。

妊娠中の喫煙者は見られなかった。また、いずれの SGA 例でも臍帯動脈拡張期血流異常や羊水過少症は認めなかった。年齢、経産、妊娠初期の BMI、生殖補助医療技術による妊娠、分娩週数、胎盤重量では SGA と AGA の間に有意な違いは見られなかった。出生時体重は SGA で有意に低値を示した（ $P=0.002$ ）。H&E 染色、マッソントリクローム染色、免疫染色による病理学的分析の結果、末端絨毛数、末端絨毛内血管数、絨毛間質の線維化、細胞性栄養膜細胞の比率において、SGA と AGA の間に有意な差は認められなかった。In situ hybridization（ISH）法を用いて胎盤組織における H19 の局在を観察したところ、絨毛間質と血管内皮細胞、細胞性栄養膜細胞の核と細胞質に局在を認めた。一方で、合体栄養膜細胞は H19 の局在は認められなかった。RT-qPCR の結果から、H19 発現が AGA 胎盤より SGA 胎盤において有意に減少していた（ $P=0.002$ ）。また、IGF2 (insulin-like growth

factor 2)も SGA 胎盤において有意に発現が減少していた (P=0.037)。一方で decorin 発現は有意ではなかったものの、SGA 胎盤において減少している傾向が見られた (P=0.099)。

本研究において申請者らは、病理学的異常や合併症のない妊娠後期の SGA 胎盤において H19 発現が減少していることを見出し、H19 が妊娠後期における胎児発育の制御や FGR の発症に関連している可能性を示唆した。

第二次審査では、①H19 発現に差異があるが病理組織に差異がない理由、②関連が薄いと考えられる decorin に注目した理由、③ISH の実験手技、④バイオマーカーとして臨床応用の可能性等について質疑が行われ、いずれも的確な回答を得た。

本論文は、臨床的に問題となる FGR の成因に H19 が関与することを示した最初の論文であり、FGR 発症予知などの臨床応用に繋がる臨床的にも意義の高い論文であると考えられた。よって、学位論文として十分価値のあるものと認定した。