

# 当科において治療を受けられ、 研究「妊娠高血圧症候群の病態における HRG-HMGB1 の役割と発 症予知への応用」に参加・協力いただいた方へ

## —「妊娠高血圧症候群の病態におけるプロレニンの影響」へご協力のお願い—

研究機関名 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

研究機関長 那須 保友

研究責任者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御学専攻病態機構学講座産科・婦人科学分野  
教授 増山 寿

研究分担者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御学専攻病態機構学講座産科・婦人科学分野  
助教 光井 崇

岡山大学病院 産科婦人科

助教 氏名：玉田 祥子

研究協力者 岡山大学 医学部 医学科

学生（3 回生） 氏名：高谷 優

### 1. 研究の概要

#### 1) 研究の背景および目的

##### 妊娠高血圧症候群とは

妊娠高血圧症候群とは妊娠 20 週以降，分娩後 12 週までに高血圧がみられる場合，または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで，これらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないものと定義されています。妊娠高血圧症候群は母体や新生児期の罹病率や死亡率につながるとされており、周産期予後に多大な影響を与えている周産期合併症です。妊娠高血圧症候群，特に妊娠高血圧腎症の病態は Roberts JM が提唱した two-stage disorder theory によって明らかとなりつつあります。その発症には hypoxia induced factor-1 $\alpha$ ; HIF-1 $\alpha$  の産生の増加や soluble fms-like tyrosine kinase-1; sFlt-1 や soluble endoglin; sEng のような抗血管新生因子の産生が深く関与していると考えられており、妊娠高血圧症候群では sFlt-1 のような抗血管新生因子は上昇しており、PLGF のような血管新生因子は低下しており、VEGF に関しては減少しているとの報告や上昇しているとの報告があり、未だ一定の見解は得られていません。しかし、これらの抗血管新生因子と血管新生因子の不均衡が発症において重要であり、妊娠高血圧症候群の多彩な臨床像の原因と考えられています。

##### 妊娠高血圧症候群とプロレニンに関して

プロレニンとは、レニン-プロレニン受容体に結合し、非蛋白融解的にレニン酵素活性を有するレニンの非活性前駆体です。プロレニンがレニン-プロレニン受容体に結合することで、組織局所に作用する組織系

レニン-アンギオテンシンシステムを活性化し、さらにはプロレニン受容体独自の細胞内におけるシグナル伝達を介して、高血圧や糖尿病などの発症、進展に関与していることが報告されています。

また、最近の研究では、妊娠高血圧症候群とプロレニンの関連も報告されています。プロレニンは、妊娠中において羊水中や胎盤などに発現が認められており、臍帯動脈より臍帯静脈の方が血中プロレニン濃度は高く、妊娠中のプロレニンは絨毛細胞にて産生されていることが報告されています。

さらに、妊娠初期の血中プロレニン濃度が高い1型糖尿病の妊婦では、妊娠期間中に妊娠高血圧腎症を発症しやすいことや妊娠高血圧腎症の胎盤組織のプロレニン濃度は有意に高いとの報告もあり、妊娠高血圧症候群とプロレニンの関連性が報告されている一方、低下しているとの報告や正常妊娠と有意差を認めないとの報告もあり、未だ一定の見解が出ていません。

よって、本研究では妊娠高血圧症候群を発症した母体血中のプロレニンを測定し、正常妊婦の母体血中のプロレニンの値と比較検討を行い、妊娠高血圧症候群におけるプロレニンの関与を明らかとしたいと考えております。さらに、レニン-アンギオテンシンシステムの活性化により生成されたアンギオテンシンⅡや血管収縮因子の濃度も測定し、プロレニン濃度との相関性を検証します。また、妊娠高血圧症候群を発症した母体血中のプロレニンを測定し、発症時期や病型により比較検討を行い、病態による母体血中のプロレニンの相違を明らかとしたいと考えております。そのほかの血管新生因子(VEGF, PLGF など)や抗血管新生因子(sFLT-1, sENG など)の測定も行い、その関連性を検証します。

## 2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

現在、妊娠高血圧症候群の発症機序や病態には不明な部分が多くあり、治療法も確立していません。本研究では妊娠高血圧症候群におけるプロレニンの関与に着目し、妊娠中のプロレニンの濃度を測定することにより、病型や発症時期による病態の相違を明らかとすることができかどうか検証したいと考えております。妊娠高血圧症候群の病態を明らかとすることにより、母児の周産期予後を改善できる可能性があると考えております。

## 2. 研究の方法

### 1) 研究対象者

岡山大学病院産婦人科にて分娩となった妊婦及び妊娠高血圧症候群を発症し、分娩となった妊婦を対象とします。(研究「妊娠高血圧症候群の病態におけるHRG-HMGB1の役割と発症予知への応用」に参加・協力いただき、その際に採取した血液検体の二次利用に同意いただいた方を対象とします。)

### 2) 研究期間

倫理委員会承認日～2019年6月1日

### 3) 研究方法

本研究は、当科にて予め採取され、保存されていた母体の血液検体を用いて研究を行います。保存されていた血液検体中のプロレニンの濃度、およびアンギオテンシンⅡや血管収縮因子の濃度を測定し、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦と健常妊婦の2群間及び妊娠高血圧症候群の病型や発症時期で分類し、比較検討を行い、統計学的解析を行います。

### 4) 使用する試料

この研究に使用する試料として、すでに保存されている血液を使用させていただきますが、あなたの個人情報情報は削除し、匿名化して、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払いま

す。

## 5) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、あなたの個人情報には削除し、匿名化して、個人情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- ・ 年齢，既往歴，既往妊娠歴，家族歴，血液検査，尿検査，血圧，発症週数，病型，合併症，分娩週数，病理結果所見等
- ・ 血中プロレニン濃度，血中アンギオテンシン濃度，血管収縮因子，血管新生因子（PLGF，VEGF）及び抗血管新生因子（sFlt-1）の値
- ・ 血液検査や超音波検査などの検査データ

## 6) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後5年間、岡山大学病院臨床研究棟6階岡山大学大学院医歯薬学総合研究科産科・婦人科学教室医局内で保存させていただきます。電子情報の場合はパスワード等で制御されたコンピューターに保存し、その他の試料・情報は施錠可能な保管庫に保存します。なお、保存した試料・情報を用いて新たな研究を行う際は、産科・婦人科のホームページおよび掲示板にポスターを掲示してお知らせします。

## 7) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

この研究はあなたのデータを個人情報とわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの試料・情報が研究に使用されることについてご了承いただけない場合には研究対象としないので、2018年11月30日までの間に下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様には不利益が生じることはありません。

### <問い合わせ・連絡先>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学教室

氏名：光井 崇

電話：086-235-7320（平日：8時30分～17時00分）

ファックス：086-225-9570