

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2023B-7	
研究開発課題名	致死性胎児疾患における ferroptosis 依存性胎児死亡の新規予防法の開発	
分類*	<input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input checked="" type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	
区分	<input type="checkbox"/> A <input checked="" type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	胎児診療科
	役職	医員
	氏名	梶原 一紘
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日	

※分類は下記①～⑦より選択

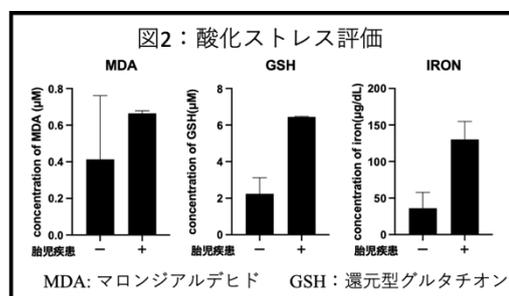
- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

現在までに重症胎児疾患(3例: 胎児水腫2例、血流異常を伴う子宮内発育不全1例)、コントロール単胎妊娠(5例)の解析を行なった。以下にこれまでに得られた結果について示す。

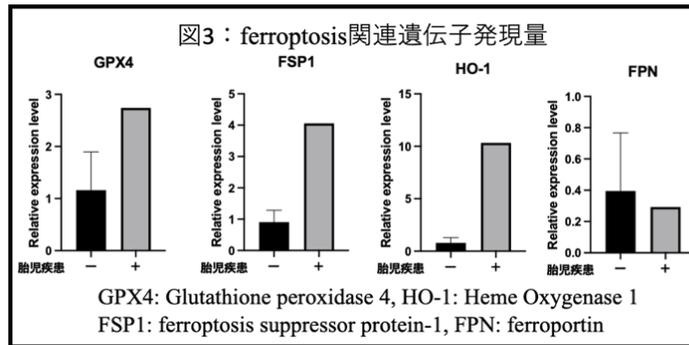
#### 酸化ストレス検出

抗酸化物質である組織内還元型グルタチオン (GSH) は単胎妊娠と比較して重症胎児疾患症例で高値であった(図2)。また脂質過酸化マーカーであるマロンジアルデヒド(MDA)はコントロール妊娠と比較して重症胎児疾患症例で高値であった(図1)。これらの結果は重症胎児疾患を要する胎盤では酸化ストレスが大きいことが想定される。



### 定量 PCR 法

Ferroptosis 関連遺伝子(合計 33 遺伝子)の発現量を比較した。Ferroptosis pathway の **master regulator** である **GPX4** は重症胎児疾患症例で高い傾向であった。その他の ferroptosis 関連遺伝子である **FSP1** 及び **HO1** も重症胎児疾患で増加していた(図 3)。また重症胎児疾患を要する胎盤では鉄濃度が増加していたが、虚血再還流障害と関連がある **ferroportin** 遺伝子はこれまでのところ差がなかった(図 3)。これらの結果は重症胎児疾患の胎盤では酸化ストレスによって ferroptosis が誘導されていたことを示しているが、低酸素関連因子である HIF-1a, HIF-2a には差を認めておらず、低酸素環境が胎児水腫に対する胎児治療によって改善された影響を考えている。今後は有意差検定をするための症例数を確保するために症例を蓄積していく。



重症胎児疾患を要する胎盤では鉄濃度が増加していたが、虚血再還流障害と関連がある **ferroportin** 遺伝子はこれまでのところ差がなかった(図 3)。これらの結果は重症胎児疾患の胎盤では酸化ストレスによって ferroptosis が誘導されていたことを示しているが、低酸素関連因子である HIF-1a, HIF-2a には差を認めておらず、低酸素環境が胎児水腫に対する胎児治療によって改善された影響を考えている。今後は有意差検定をするための症例数を確保するために症例を蓄積していく。

### 免疫染色

絨毛組織特異的タンパク質発現(KRT7, CGB)を確認した(図 4)。

我々は syncytiotrophoblast の ferroptosis 感受性が高いことを *in vitro* で確認しているため、胎盤内では KRT7 陰性・GCL1 陽性 syncytiotrophoblast に ferroptosis が集中していると推測している。実際の解析では絨毛細胞において脂質過酸化のマーカである 4HNE の増加、および抗酸化酵素である HO1 の増加を認めた。さらに GPX4 の発現の亢進を認めている。そのほかの低酸素関連・虚血再環流関連のタンパク質発現は現在条件検討中である。



図4 絨毛特異的タンパク質発現

これらの結果は重症胎児疾患の胎盤では ferroptosis による胎盤機能不全をきたしている可能性があり、今後の臨床において新規治療法開発につながる重要な結果が得られている。

