

原 著

# 妊娠高血圧症候群の母体血および臍帯血の血清中に 含まれる M-CSF および $\beta$ -NGF の変動

獨協医科大学越谷病院 産婦人科

林 雅綾 林 雅敏 坂本 秀一

**要 旨** 当院に通院し、informed consent を得た妊婦 37 人を対象として正常妊娠を維持した妊婦 (N 群) 19 人と、妊娠高血圧症候群をきたした妊婦 (P 群) 18 人について、分娩時母体血および分娩直後の臍帯血を採取しそれぞれの M-CSF と  $\beta$ -NGF を測定した。

M-CSF と  $\beta$ -NGF 濃度はいずれも P 群において有意に高値を示し、妊娠高血圧症候群とこれらサイトカイン上昇との関連が示唆された。

M-CSF は主として強力な造血系細胞の調節因子である。これに加え、妊娠中の母体脱落膜、絨毛、羊膜、胎児尿などにも存在することが判明しており、絨毛の分化誘導因子となり、さらに妊娠維持に不可欠なホルモン分泌・促進にも関与していることも明らかになってきた。

$\beta$ -NGF は神経栄養因子 (neurotrophin : NT) の一つである。NGF は特に交感神経の標的組織やシュワン細胞などの神経組織、およびその周辺で産生されるが、胎盤においてもその生物学的活性が確認されている。

これら妊娠維持と密接にかかわるサイトカインが妊娠高血圧症候群の妊婦において、正常妊娠よりも高値であることが判明した。

今後症例数を増やし、更に様々なサイトカインを解析することにより妊娠高血圧症候群の原因検索、発症の予測などに寄与できるものであると考える。

**Key Words** : macrophage-colony stimulating factor (M-CSF), beta-nerve growth factor ( $\beta$ -NGF), 母体血, 臍帯血, 妊娠高血圧症候群

## 緒 言

近年、生殖の調節に様々なサイトカインが関与していることが判明している。我々は正常妊娠と妊娠高血圧症候群症例において、分娩時の母体血および分娩直後の臍帯血を採取しサイトカインを測定した。そのなかで、特に妊娠維持と関連があると考えていた macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) と beta-nerve growth factor ( $\beta$ -NGF) が妊娠高血圧症候群例では有意に高値であったことより、今回の研究において M-CSF と  $\beta$ -NGF に焦点をあて比較、検討した。

M-CSF は主として単球・顆粒球・内皮細胞および繊

維芽細胞から産生される強力な造血系細胞の調節因子である。さらに M-CSF は脱落膜・絨毛組織に存在することが判明しており胎盤の増殖・分化を制御することから妊娠維持に必須のサイトカインである。

$\beta$ -NGF は中枢神経系や末梢神経系における神経細胞の分化、成長、生存に関連し、免疫制御において重要な役割を担うサイトカインである。

また胎盤でもその生理活性が認められ、胎児神経系の発育の促進や、胎盤の血管周囲に分布する自律神経の成長・分化維持などに関与している。

これらサイトカインを正常妊娠を維持した妊婦と妊娠高血圧症候群を発症した妊婦において比較検討した。

## 対象および研究方法

### 1. 対 象

分娩時に感染症と炎症のない妊婦 37 人と対象として、informed consent を得た (表 1)。正常妊娠を維持した

平成 25 年 10 月 24 日受付, 平成 25 年 11 月 8 日受理

別刷請求先: 林 雅綾

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50

獨協医科大学越谷病院 産婦人科

表 1 対象の N 群と P 群の特徴 (Mean  $\pm$  SD)

	正常妊婦 (N 群)	妊娠高血圧症候群妊婦 (P 群)	P
年齢 (歳)	32.2 $\pm$ 5.5 (22-43)	33.8 $\pm$ 5.4 (20-41)	NS
分娩時の血圧 収縮期 (mmHg)	113 $\pm$ 10 (96-139)	151 $\pm$ 19 (140-190)	P < 0.0001
拡張期 (mmHg)	70 $\pm$ 10 (57-87)	94 $\pm$ 9 (91-110)	P < 0.0001
分娩時の 妊娠週数	38.5 $\pm$ 0.9 週 (37.1-41.1 週)	37.9 $\pm$ 1.0 週 (36.6-40.4 週)	NS
新生児体重 (g)	3064 $\pm$ 327 (2572-3746)	2851 $\pm$ 567 (2100-4088)	NS
胎盤重量 (g)	546 $\pm$ 87 (430-740)	561 $\pm$ 148 (380-900)	NS
n	19	18	

妊婦 (N 群) は 19 人で年齢は 32.2  $\pm$  5.5 歳 (Mean  $\pm$  SD) であり, 妊娠週数は妊娠 38.5 週  $\pm$  0.9 週であった. 妊娠高血圧症候群患者 (P 群) は 18 人 (33.8 歳  $\pm$  5.4 歳, 妊娠 37.9 週  $\pm$  1.0 週) であり, 年齢と妊娠週数には両群間に有意差を認めなかった.

N 群の分娩時の血圧は 113  $\pm$  10.6/70  $\pm$  10.2 mmHg, P 群の血圧は 151  $\pm$  19.4/94  $\pm$  9.5 mmHg であり, P 群は N 群に比較して有意に高値であった (P < 0.0001).

P 群として妊娠 20 週以降から分娩までに血圧が 140/90 mmHg 以上に上昇し, しかも尿蛋白が 300 mg/日以上, または尿たんぱく試験紙 1+ 以上の妊婦を選定した.

N 群の新生児体重は 3064  $\pm$  327 g (2572~3746 g), P 群は 2851  $\pm$  567 g (2100~4088 g) であり両群間に有意差を認めなかった.

胎盤重量は N 群では 546  $\pm$  87 g (430~740 g), P 群では 561  $\pm$  148 g (380~900 g) であり両群間に有意差を認めなかった.

## 2. 採血と M-CSF $\cdot$ $\beta$ -NGF の測定

対象の肘静脈から採血し, 分娩後直ちに臍帯静脈血を採取した. 経膣分娩であった 17 例 (N 群 16 例  $\cdot$  P 群 1 例) はそれぞれ分娩の 4 日前から人工破膜または自然破水を認めるまでの間に採血し, 帝王切開であった 20 例 (N 群 3 例  $\cdot$  P 群 17 例) では手術の 8 日前から手術当日までの間に採血した. 母体血および臍帯血を 1600  $\times$  g にて 10 分遠沈した後, 上清の血清を採取して  $-25^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した.

血清中の M-CSF  $\cdot$   $\beta$ -NGF の濃度は蛍光マイクロビーズアレイにより測定した. 測定のためのキットは Bio-Plex Pro サイトカインアッセイキット (BIO RAD

社) を使用しその測定装置は Liminex<sup>®</sup> 200<sup>TM</sup> (Hitachi-Soft 社) を用いた. これにより少ないサンプル量で同時に 21 種類のサイトカインの定性  $\cdot$  定量測定が可能となり, 短時間に ELISA 法と同程度の感度を得ることが可能となった<sup>1)</sup>.

## 3. 推計学的検討

N 群と P 群の M-CSF と  $\beta$ -NGF の濃度を Mann-Whitney の U 検定にてそれぞれ比較した.

## 結 果

### 正常妊娠, 妊娠高血圧症候群の母体血清中 M-CSF 濃度 (図 1)

母体血 M-CSF 濃度を median (range) で示すと, N 群では 13.6 pg/ml (0.8-33) P 群では 53.5 pg/ml (27-126) であり, P 群の方が N 群に比較して有意に高値を示した (P < 0.0001).

### 正常妊娠, 妊娠高血圧症候群の臍帯血の血清中 M-CSF 濃度 (図 2)

臍帯血の血清中 M-CSF 濃度は N 群は 13.6 pg/ml (2.4-42), P 群は 54.5 pg/ml (27-126) であり, P 群の方が N 群に比較して有意に高値を示した (P < 0.0001).

### 正常妊娠, 妊娠高血圧症候群の母体血清中 $\beta$ -NGF 濃度 (図 3)

母体血清中  $\beta$ -NGF 濃度は N 群は 8.0 pg/ml (6.6-9.6), P 群は 10.1 pg/ml (9.8-11.4) であり, P 群の方が N 群に比較して有意に高値を示した (P < 0.0001).

### 正常妊娠, 妊娠高血圧症候群の臍帯血の血清中 $\beta$ -NGF 濃度 (図 4)

臍帯血の血清中  $\beta$ -NGF 濃度は N 群は 7.3 pg/ml (6.6-8.2), P 群は 9.8 pg/ml (9.4-10.7) であり, P 群の方が

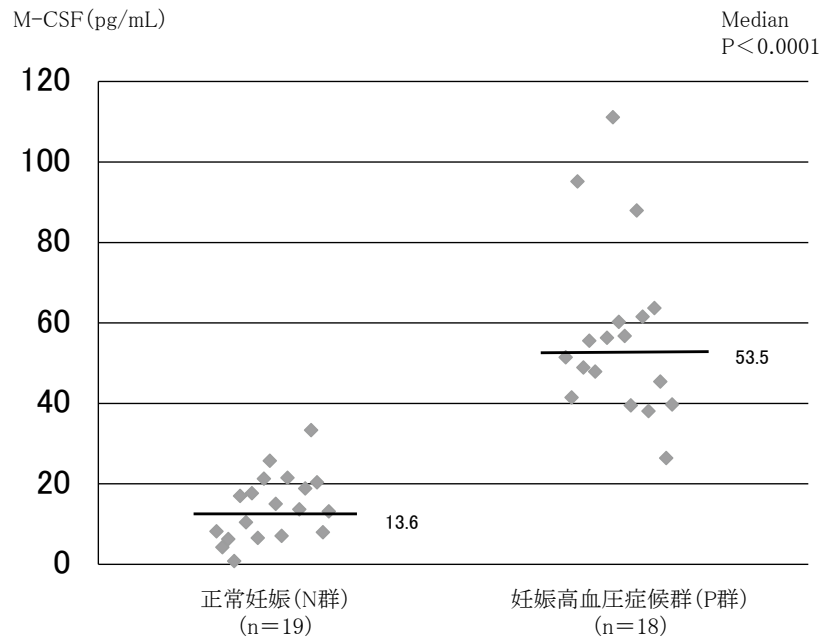


図 1 正常妊娠・妊娠高血圧症候群の母体血清中の M-CSF 濃度

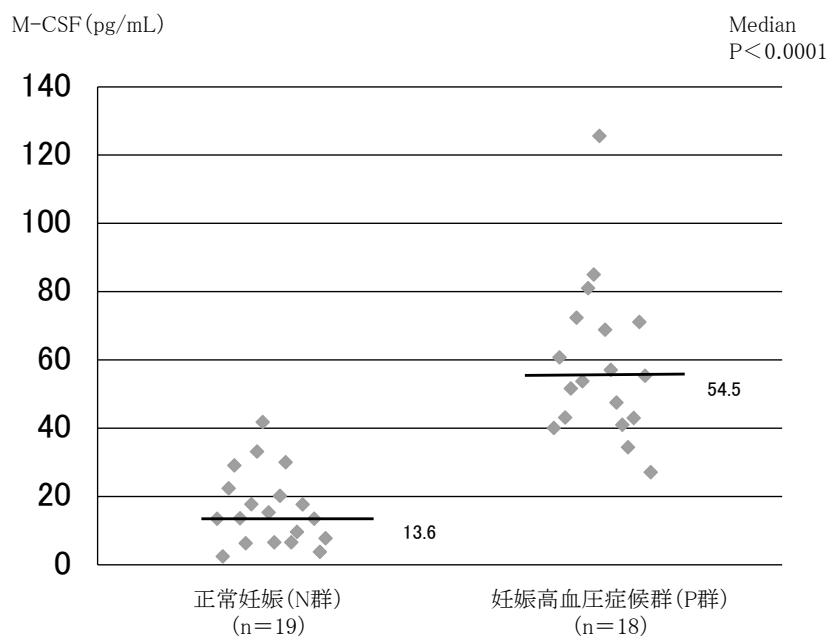


図 2 正常妊娠・妊娠高血圧症候群の臍帯血の血清中 M-CSF 濃度

N 群に比較して有意に高値を示した ( $P < 0.0001$ ).

母体血清中 M-CSF 濃度が最も高値であった妊婦は 35 歳初産で、体外受精により妊娠。妊娠 34 週ころより切迫早産のため入院して、管理中に血圧上昇傾向となり 37 週 5 日で妊娠高血圧症候群のため帝王切開にて分娩した。分娩時の血圧は 160/97 mmHg で、胎盤重量は 550 g、新生児は体重が 2698 g で Apgar score は 8 点/9 点 (1 分/5 分) であった。

臍帯血中 M-CSF 濃度が最も高値であった妊婦は 38

歳の初産婦で、甲状腺機能亢進症を合併していた。妊娠 38 週 6 日で妊娠高血圧症候群のため帝王切開にて出産した。出産時の血圧は 135/92 mmHg、胎盤重量は 710 g、新生児は体重が 3898 g で Apgarscore は 8 点/9 点 (1 分/5 分) であった。

母体血清中  $\beta$ -NGF 濃度が最も高値であった妊婦は 38 歳の初産婦で妊娠 34 週より血圧上昇を認めた。妊娠 36 週 4 日で妊娠高血圧症候群・胎児切迫仮死・子宮内胎児発育遅延のため緊急帝王切開にて出産した。出産時

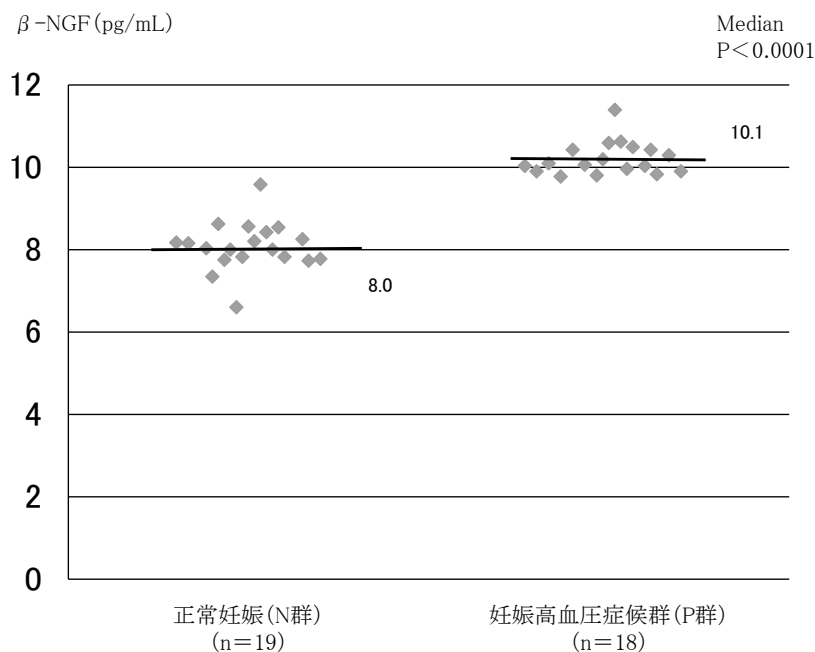


図3 正常妊娠・妊娠高血圧症候群の母体血清中  $\beta$ -NGF 濃度

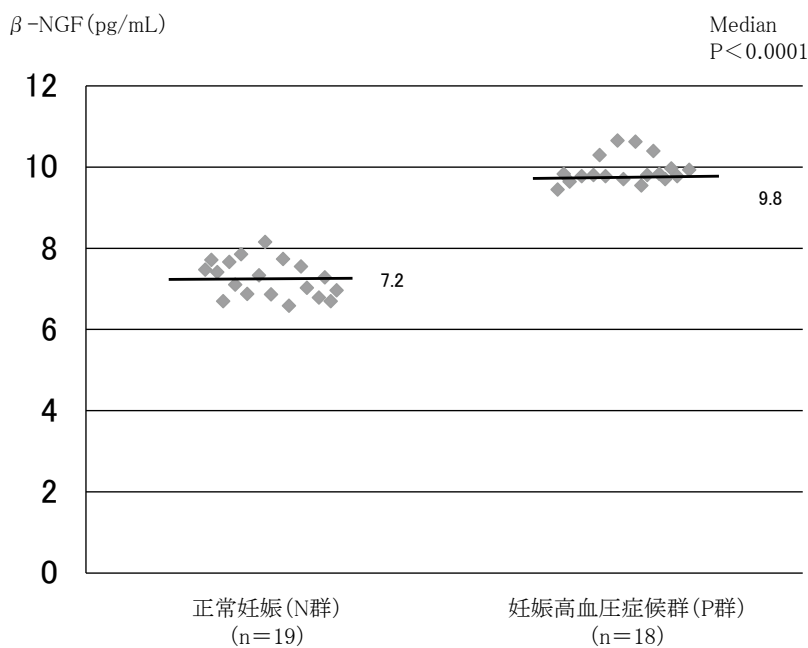


図4 正常妊娠・妊娠高血圧症候群の臍帯血の血清中  $\beta$ -NGF 濃度

の血圧は160/96mmHgで、胎盤重量は420g、新生児は体重が2100gでApgar scoreは8点/9点(1分/5分)であった。

臍帯血中  $\beta$ -NGF 濃度が最も高値であった妊婦は36歳の初産婦で、体外受精により妊娠が成立した。妊娠37週4日で妊娠高血圧症候群のため血圧コントロール不良となり緊急帝王切開にて出産した。出産時の血圧は180/102mmHgで、胎盤重量は620g、新生児は体重が

2940gでApgar scoreは8点/9点(1分/5分)であった。

M-CSF 濃度と  $\beta$ -NGF 濃度はいずれも母体血、臍帯血間に相関関係を認めなかった。

M-CSF 濃度と  $\beta$ -NGF 濃度は正常妊娠と比較して妊娠高血圧症候群が有意に高値であることが判明したが、妊娠高血圧症候群内においてそれぞれの濃度の上昇と妊娠高血圧症候群の重症度との関連は認められなかった。

## 考 察

近年、生殖現象には性ホルモンに加え、様々なサイトカインによるネットワークが生殖の調節に関与していることが判明してきた。我々は正常妊娠と妊娠高血圧症候群の症例について、分娩時の母体血と臍帯血に含まれる数種のサイトカインを測定し、その中から M-CSF と  $\beta$ -NGF 濃度を比較検討した。

M-CSF は主として骨髄で単球とマクロファージの前駆細胞を成熟単球に分化させるサイトカインである。主に単球・顆粒球・内皮細胞・および繊維芽細胞から産生され、強力な造血系細胞の調節因子である。また M-CSF は妊娠が成立すると卵巣からのエストロゲン・プロゲステロンの作用により子宮内膜腺、母体脱落膜・絨毛などから産生が増加される<sup>2,6,8,9)</sup>。

絨毛には M-CSF の receptor を有しており、M-CSF が trophoblast (栄養膜細胞)  $\rightarrow$  cytotrophoblast (細胞性栄養膜細胞)  $\rightarrow$  syncytiotrophoblast (合体栄養膜細胞) の分化への成長促進作用があり、絨毛細胞の分化誘導因子となると考えられている<sup>2,4,5,6)</sup>。また、M-CSF の receptor を抗 fms 抗体によりブロックすると絨毛の生細胞が減少することから M-CSF は絨毛の viability の維持にも必須の要因とされている<sup>4)</sup>。そして、胎盤からは卵胞ホルモン、黄体ホルモン、hCG (human chorionic gonadotropin), hPL (human placental lactogen) が分泌されている。

これらは妊娠維持に不可欠なホルモンであり、これらの分泌も M-CSF が促進している。これらのことから M-CSF は妊娠維持において非常に重要なサイトカインの一種であると考えられる。

妊娠初期においては extravillous trophoblast が脱落膜から子宮筋層に浸潤し、らせん動脈の血管内皮細胞や平滑筋細胞と置き換わりリモデリングが起こると、らせん動脈の血管径が拡張して血管抵抗が低下し、絨毛間腔への血液循環量が増加する<sup>3)</sup>。妊娠高血圧症候群では、この絨毛細胞の浸潤が浅いために胎盤の血流が低下し低酸素状態に陥る。胎盤の低酸素・酸化ストレスの増大により抗血管新生因子や炎症性サイトカインが増加し、母体血管内皮機能障害が惹起される可能性があると考えられる<sup>10)</sup>。

M-CSF の過剰産生も胎盤の低酸素状態と関連していると考えられる<sup>7~10)</sup>。以前に我々は妊娠 18 週前後の妊婦から末梢血を採取し、M-CSF 濃度を測定した。この妊娠婦人を追跡したところ、分娩時までには妊娠高血圧症候群を発症した妊婦は正常妊婦と比較して M-CSF 濃度が有意に高値であったことを報告した<sup>2)</sup>。妊娠高血圧症

候群を発症する妊婦は発症前の妊娠 18 週の時点ですでに M-CSF 濃度が亢進しており、このことは妊娠高血圧症候群を「two-stage disorder」ととらえ<sup>3)</sup>、妊娠初期の絨毛の子宮への浸潤不全 (first stage disorder) を反映する一つの指標になると考える。

本研究においては分娩時のサイトカインを測定した。正常妊娠においても M-CSF は妊娠経過とともに上昇していく。これは妊娠および胎盤の維持に必須であると考ええるが、妊娠高血圧症候群では、母体血・臍帯血において M-CSF が正常妊娠と比較して有意に高値であることから、過剰な M-CSF の産生は何らかの機序で妊娠高血圧症候群を引き起こす可能性があると推察される。このことは妊娠の進行に伴って顕在化した絨毛間腔の低酸素状態により全身の血管内皮障害を引き起こす second stage disorder と関連すると思われる。

神経栄養因子 (neurotrophin: NT) は神経細胞の分化を促し生存を維持する防御因子でありアルツハイマー病やパーキンソン病、うつ病などの精神・神経疾患との関連が知られている<sup>12)</sup>。近年では神経系以外にも腫瘍の増殖や転移、血管新生、アレルギー反応、免疫活性など様々な組織における働きが報告されている。産婦人科領域においても子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴って NT の発現が亢進することも判明してきている<sup>12)</sup>。NT はホモロジーを有するファミリーを形成し NGF (nerve growth factor), BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NT-3 (neurotrophin-3), NT-4 (neurotrophin-4) が知られている。主として NGF は tropomyosin-related kinaseA (TrKA), BDNF は TrKB, NT-3 は TrKC, NT-4 は TrKB にそれぞれ結合してシグナル伝達を行っている<sup>14~17)</sup>。その中でも、NGF (nerve growth factor) は Levi-Montalcini らによって発見され Cohen らにより精製されて以来、心房や虹彩、皮膚などの神経、特に交感神経の標的組織やシュワン細胞などの神経組織、およびその周辺組織で産生されている。また、Goldstein らによって胎盤にも NGF の生物学的活性が存在することがわかってきた<sup>12,13)</sup>。NGF は  $\alpha \cdot \beta \cdot \gamma$  のサブユニットからなり、 $\beta$  サブユニットのみ生理活性を有している<sup>14)</sup>。

NGF は神経系にかかわる重要な因子であるが、胎盤における NGF の作用として考えられるのは、①臍帯血流を介して胎児組織へ移行し、胎児神経系の発育・分化・維持を制御する。②胎盤そのものに分布する神経 (主に血管に分布する自律神経) の成長・分化・維持に関与する。③神経系に対する働きとは異なる作用によって妊娠環境の維持をする。ことなどが考えられるが、いまだに NGF の胎盤への意義に対しては明らかになって

いない。

NGFの血圧の維持調節における役割については研究が進められている。NGFによる血管の緊張度調節には血管内膜側の内皮細胞から遊離される内皮由来収縮・弛緩因子やホルモンなどの液性因子と、外膜層に分布する血管周囲神経による神経性調節が重要な役割を果たす。特に、血管に様々に分布している血管周囲神経は血管の緊張の維持や調節に関与し、この機能の変化や分布の異常によって高血圧などの血管機能障害が生じると考えられているが、NGFはこの血管周囲神経の再分布を促進する作用があるという報告がある<sup>18,19)</sup>。今回の研究において妊娠高血圧症候群において、 $\beta$ -NGFが高値であったことは胎盤の低酸素による血管の増生異常、これに伴う血管周囲神経の分布異常に関与していると想定される。本稿の妊婦の中で、母体血中 $\beta$ -NGFが高値であったP群の妊婦は胎盤の重量が420g、分葉顕著で、石灰沈着があり、多数の梗塞巣を認めた。臍帯血中の $\beta$ -NGFが高値であった妊婦も同様であった。

今回の研究において正常妊娠と妊娠高血圧症候群との比較では母体血、臍帯血ともに、M-CSFと $\beta$ -NGF濃度がそれぞれ妊娠高血圧症候群では有意に高値であることが判明した。このことは妊娠高血圧症候群が、胎盤の形成障害と母体の血管内皮細胞障害にかかわる病態であることに関連すると考える。妊娠初期の絨毛細胞の母体脱落膜への侵入障害が妊娠進行とともに酸化ストレスを引き起こし、これら血管新生にかかわるサイトカインの上昇につながったと思われる。しかし妊娠高血圧症候群の発症におけるM-CSFや $\beta$ -NGF濃度の閾値は明らかではない。また、同一症例でのM-CSFと $\beta$ -NGF濃度との間において関連は見られなかった。このことにより妊娠高血圧症候群が種々の原因により発症する疾患であり、様々なサイトカインが関連する病態であることが示唆される。

さらに、母体血と臍帯血でのサイトカインの濃度は相關しなかった。これはサイトカインが胎盤において産生され、かつ絨毛に受容体が発現し、autocrine/paracrine的に胎盤機能に関与していることと関連があると思われる。

胎盤におけるサイトカインのネットワークは数々の研究がなされているが、いまだ複雑で解明されていない。更にデータを集積し、解析を重ねていく必要がある。

## 結 論

妊娠高血圧症候群を発症した妊婦は正常妊娠であった妊婦と比較して、分娩時の母体血および分娩直後の臍帯血中のM-CSF、 $\beta$ -NGF濃度はともに有意に高値を示し

た。今後さらに症例数を増やし、様々なサイトカインを解析することにより妊娠高血圧症候群の病態の解析や原因検索、発症の予測などに寄与できるよう研究を進めていく予定である。

## 文 献

- 1) 大楠清文, 江崎孝行: 迅速化のための最近の基礎技術 蛍光マイクロビーズアレイ. 臨床と微生物 **34**: 482-486, 2007.
- 2) 林雅敏, 小峰富美子, 星本和倫, 他: 正常妊娠経過中における血清マクロファージコロニー刺激因子濃度の増加. 産婦人科治療 **89**: 479-483, 2004.
- 3) 香山晋輔, 中村仁美, 張 慶, 他: 着床モデルから見た妊娠高血圧症候群. 産婦人科の実験 **59**: 1035-1042, 2010.
- 4) 斎藤真実, 中川智詳, 斎藤滋, 他: macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) のヒト妊娠初期絨毛細胞に対する生理作用について. 産婦人科の進歩 **44**: 107-109, 1992.
- 5) 斎藤滋, 榎本匡浩, 伊藤彰子, 他: M-CSFの絨毛細胞分化への関与. 産婦人科治療 **66**: 374, 1993.
- 6) 榎本匡浩, 斎藤滋, 一條元彦, 他: Human macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) の局在についての研究. 産婦の進歩 **44**: 103-106, 1992.
- 7) Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T: Elevation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia. Am J ObstetGynecol **190**: 456-461, 2004.
- 8) Hayashi M, Hoshimoto K, Ohkura T: Increased levels of macrophage colony-stimulating factor in the placenta and blood in preeclampsia. Am J ReIm **47**: 19-24, 2002.
- 9) Hayashi M, Ohkura T, Inaba N: Elevation of serum macrophage colony-stimulating factor before the clinical manifestations of preeclampsia. AmJObstetGynecol **189**: 1356-1360, 2003.
- 10) Hayashi M, Ohkura T, Inaba N: Increased levels of serum macrophage colony-stimulating factor before onset of preeclampsia. Japan caRes **85**: 245-252, 1994.
- 11) 藤田浩平, 巽啓司, 近藤英治, 他: 妊娠高血圧腎症における神経栄養因子. 腎と透析 **73**: 707-711, 2012.
- 12) 松井浩志: ヒト胎盤における神経成長因子の遺伝子発現. 横浜医学 **42**: 27-33, 1991.
- 13) Goldstein LD, Reynolds CP, Perez-Polo JR: Isolation of human nerve growth factor from placental tissue. Neu-

- rochemRes **3** : 175-183, 1978.
- 14) 巽啓司, 藤田浩平, 近藤英治, 他 : 神経栄養因子から見た妊娠高血圧症候群. 産婦人科の実際 **59** : 1057-1061, 2010.
- 15) 河村和弘 : 神経栄養因子の女性生殖領域における役割の包括的検討とその臨床応用. 上原記念生命科学財団研究報告集 **26** : 1-4, 2012.
- 16) Kawamura K, Kawamura N, Fukuda J : Regulation of preimplantation embryo development brain-derived neurotrophic factor. DevBiol **311** : 147-158, 2007.
- 17) Kawamura K, Kawamura N, Sato W : Brain-derived neurotrophic factor promotes implantations and subsequent placental development by stimulating trophoblast cell growth and survival. Endocrinology **150** : 3774-3782, 2009.
- 18) 横溝綾子, 藤原秀敏, 合田光寛, 他 : Nerve growth factor は各種血管周囲神経のリモデリングを改善する血管 **32** : 71-75, 2009.
- 19) Toda N, Tsukada Y, Saito A : Mechanism of neutrally induced monkey mesenteric artery relaxation and contraction. **19** : 161-166, 1992.

## Changes in M-CSF and $\beta$ -NGF Concentrations in Maternal Blood and Umbilical Cord Blood in Pregnancy-Induced Hypertension

Masaaya Hayashi, Masatoshi Hayashi, Shuichi Sakamoto

*Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

The subjects of the present study are 37 pregnant women carrying single fetuses, of whom 19 were women who maintained normal pregnancy (Group N) and 18 were women who had pregnancy-induced hypertension (Group P). We collected both maternal blood and umbilical cord blood from these groups at the time of childbirth and measured M-CSF and  $\beta$ -NGF concentrations in the blood.

The M-CSF and  $\beta$ -NGF concentrations of Group P were significantly higher than Group N, suggesting that pregnancy-induced hypertension increased these cytokines.

M-CSF is mainly a strong modulator of hematopoietic cells. In addition, it has been discovered that M-CSF exists in decidua, villi, amnion and fetal urine in pregnancy. M-CSF is also a differentiation-inducing factor of villi and in-

volves in hormone secretion and stimulation, which is essential for pregnancy maintenance.

Also,  $\beta$ -NGF is one of the neurotropic factors (neutropin).  $\beta$ -NGF is produced especially in the tissues of the sympathetic nervous system and in the nerve tissues of Schwann cells, or around these types of tissues. It is confirmed that  $\beta$ -NGF is biologically active in the placenta.

It was discovered that the types of cytokines closely related to pregnancy maintenance were higher in pregnant women with pregnancy-induced hypertension.

**Key Words :** M-CSF,  $\beta$ -NGF, Maternal blood, Umbilical cord blood, Pregnancy-induced hypertension