

令和 3 年 4 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10085

研究課題名(和文)帝王切開による出産が子の神経発達に与える影響の解析とその対処法の検索

研究課題名(英文) Analysis of effects of Caesarean section delivery on the neuro-development of babies.

研究代表者

永野 昌俊 (Nagano, Masatoshi)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：60271350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：帝王切開による出産が子に与える影響についてマウスを用いて行動解析を中心に検討した。オス、メス共に成長後に社会性の低下などの変化が確認された。これらの変化は周産期におけるオキシトシン(OXT)の単回投与で抑制できることが確認された。また、周産期にOXT受容体のアンタゴニストを投与して自然分娩をさせたり、OXT-KOマウスに野生型マウスの受精卵を移植して自然分娩をさせると、生まれた仔マウスは帝王切開によって生まれた仔マウスに近い行動変化を引き起こすことも確認された。つまり、出産時の母体から胎児へのOXTの暴露が生まれた仔の社会性の正常発達に関与していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

帝王切開による出産は手術による危険性もあるため、2015年にはWHOが「医学的に必要な場合に限る」旨の警告を行った。ただ、日本では近年、高齢出産や不妊治療後等の様々な背景から増加している。しかし、帝王切開による出産が胎児の発達に与える影響については不明な部分も多く、自閉症スペクトラム(ASD)が経膈分娩に比して2割ほど増加するという疫学的報告もあるが、具体的な因果関係を示すには到っていない。今回マウスを使った結果では帝王切開によって生まれた子供は成長後、オス、メス共に社会性の低下が認められた。マウスの結果がそのままヒトに当てはまるとは限らないが、ヒトでの影響を精査し、対応を考える必要がある。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of Cesarean section delivery on offspring's behaviors in mice.

When the offspring grow up, social abnormality was observed both in male and female. Such changes were attenuated by perinatal oxytocin (OXT) treatment. Wild-type (WT) mice born to prenatal OXT-receptor antagonist treated dams showed similar behavioral changes in both sexes. On the other hand, wild-type mice born of OXT-KO dams, in vitro fertilized WT mouse embryos were implanted into OXT-KO female, showed similar behavioral changes in only male. Thus, prenatal OXT exposure from dam affect the development of sociability of the offspring in mice, especially in male. (Scientific Reports, in press)

研究分野：神経薬理学

キーワード：オキシトシン 自閉症 帝王切開

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周産期における感染やストレス等、様々な悪環境が子の自閉症スペクトラム(ASD)発症に関わることが示唆されてきたが、帝王切開による出産もその環境要因の 1 候補として疑念を持たれていた (Gialloreti et al., 2014)。一方、子宮収縮ホルモンであるオキシトシン(OXT)が哺乳類の社会性行動を制御する事が明らかにされ、臨床においても ASD 患者への OXT の経鼻投与が社会性の回復に有用である事が示された (Watanabe et al., 2014)。このように OXT を介し、出産と社会性の関連性が浮かび上がる中、上述のように比較的新しい調査では、帝王切開による出産では子が ASD になる割合が経膈分娩に比して 2 割ほど増加する (Curran et al., 2015) という疫学調査も示されている。そこで我々はマウスを用い、帝王切開による出産が子の精神神経発達にどのような影響を与えるのかを (特に ASD との関連性に注目しながら) 分子レベルから解明することを試みると共に、それによって得られる知見から効果的な早期介入法の開発を目指した。

2. 研究の目的

我々はマウスを用い、帝王切開による出産が子の精神神経発達にどのような影響を与えるのかを (特に ASD との関連性に注目しながら) 分子レベルから解明することを試みると共に、それによって得られる知見から効果的な早期介入法の開発を目指した。

3. 研究の方法

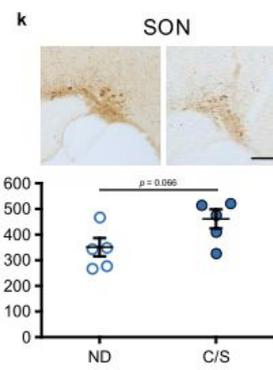
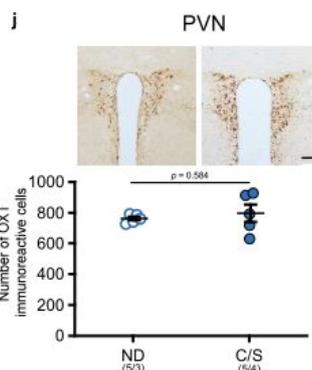
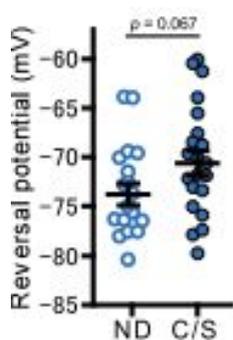
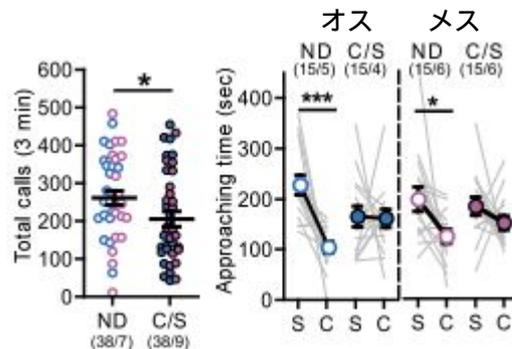
行動解析を中心に実験した。

- (1) 帝王切開にて生まれたマウスを成長後行動試験 (一部、電気生理学的・組織化学的解析) 帝王切開前または直後に OXT を投与して成長後行動試験
- (2) 出産前に OXT 受容体アンタゴニストを投与して成長後行動試験
- (3) 野生型マウスの受精卵を OXT-KO マウスに移植し、生まれたマウスを成長後行動試験

4. 研究成果

帝王切開にて生まれたマウスの行動変化

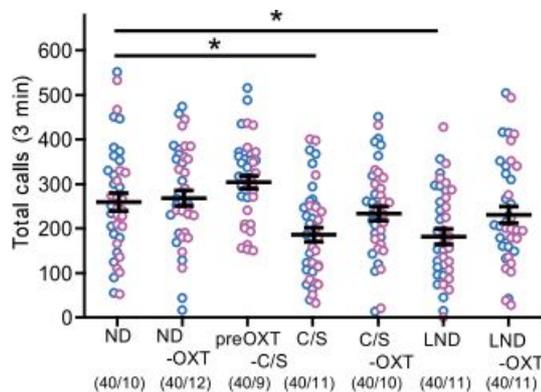
生後 8 日における超音波発声 (右図左側) が帝王切開 (C/S) 群で有意に低下。生後 8 週における 3-chamber 社会性相互試験 (右図右側) ではオス、メス共に社会性が低下。



生後 2 週におけるオス海馬神経細胞の細胞内 Cl^- 濃度は変化無し (上図左側)。生後 1 ヶ月におけるオス視床下部 OXT 免疫陽性細胞数にも変化無し (上図右側)。

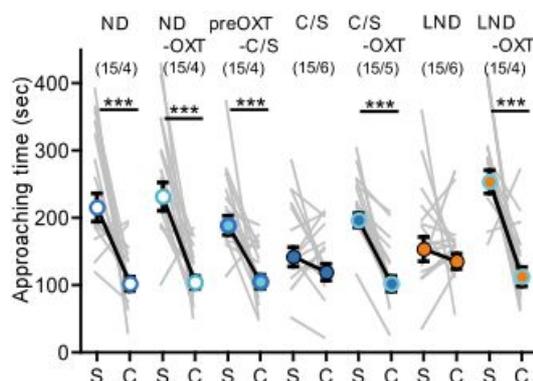
行動変化は出産時に母親から十分な OXT を受け取れなかったことに起因している可能性を考え、帝王切開前後に OXT を投与した場合、自然分娩前に OXT 受容体拮抗薬 (L-368899) を投与した場合等を実施した。

生後 8 日における超音波発声 (右図)。
 帝王切開前 (preOXT-C/S)、帝王切開後 (C/S-OXT) の OXT 投与で改善。
 自然分娩前の OXT 受容体拮抗薬投与群 (LND) で有意に低下、それらに生後 OXT 投与で改善。



生後 8 週における 3-chamber 社会性相互試験 (右図)。

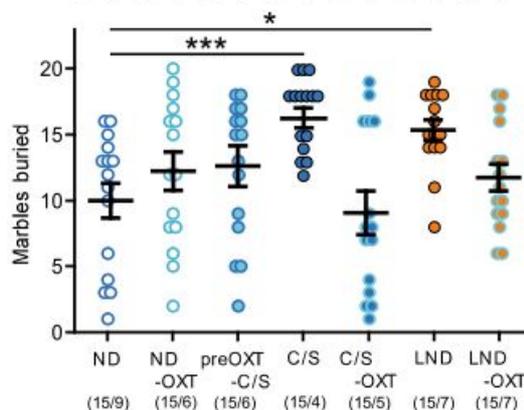
帝王切開前後の OXT 投与で改善。
 自然分娩前の OXT 受容体拮抗薬投与群 (LND) で有意に低下、それらに生後 OXT 投与で改善。



生後 8 週における Marble burying 試験 (右図)。

帝王切開 (C/S) 群で有意に増加したが、帝王切開前後の OXT 投与で改善。

自然分娩前の OXT 受容体拮抗薬投与群 (LND) で有意に低下、それらに生後 OXT 投与で改善。



薬理的には出産時の OXT の重要性が確認されたので、OXT-KO マウスを用いて検討した。

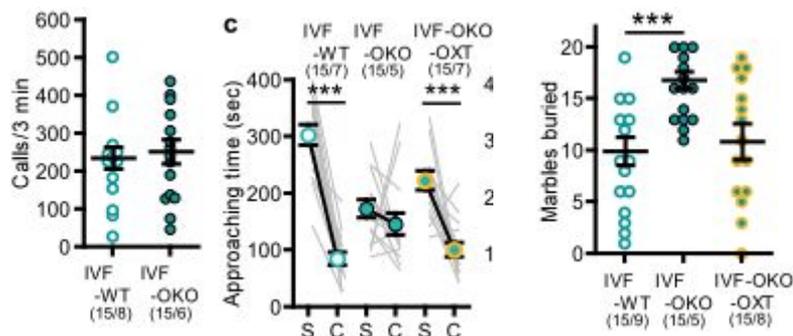
野生型マウスの受精卵を OXT-KO (IVF-OKO 群) あるいは野生型 (IVF-WT 群) メスマウスに移植して自然分娩で出産させ、子の行動変化を調べた。

オスの結果

生後 8 日における超音波発声 (右図左側) 2 群に差は無かった。

生後 8 週における 3-chamber 社会性相互試験 (右図中央)。
 IVF-OKO 群で社会性低下したが、出生後の OXT 投与で回復。

Marble burying 試験 (右図右側)。
 IVF-OKO 群で増加したが、出生後の OXT 投与で回復。



メスではこれらの変化は検出されなかった。
 (Scientific Reports in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Masatoshi Nagano, Fumihito Saitow, Shinpei Higo, Makoto Uzuki, Yasunori Mikahara, Toshio Akimoto, Hitoshi Ozawa, Katsuhiko Nishimori, Hidenori Suzuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Cesarean section delivery is a risk factor of autism-related behaviors in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nagano Masatoshi, Takumi Toru, Suzuki Hidenori	4. 巻 8
2. 論文標題 Critical roles of serotonin-oxytocin interaction during the neonatal period in social behavior in 15q dup mice with autistic traits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1, 8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-32042-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 N. Nakai, M. Nagano, F. Saitow, Y. Watanabe, Y. Kawamura, A. Kawamoto, K. Tamada, H. Mizuma, H. Onoe, Y. Watanabe, H. Monai, H. Hirase, J. Nakatani, H. Inagaki, T. Kawada, T. Miyazaki, M. Watanabe, Y. Sato, S. Okabe, K. Kitamura, M. Kano, K. Hashimoto, H. Suzuki, T. Takumi.	4. 巻 3
2. 論文標題 Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science advances	6. 最初と最後の頁 e1603001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.1603001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 N. Nakai, M. Nagano, F. Saitow, Y. Watanabe, Y. Kawamura, A. Kawamoto, K. Tamada, H. Mizuma, H. Onoe, Y. Watanabe, H. Monai, H. Hirase, Jin. Nakatani, H. Inagaki, T. Kawada, T. Miyazaki, M. Watanabe, Y. Sato, S. Okabe, K. Kitamura, M. Kano, K. Hashimoto, T. Takumi, H. Suzuki.
2. 発表標題 Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice.
3. 学会等名 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永野昌俊、齋藤文仁、内匠透、鈴木秀典
2. 発表標題 幼若期における脳内セロトニン濃度の正常化が自閉症スペクトラムモデルマウスの社会性を改善させた
3. 学会等名 日本動物学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 N. Nakai, M. Nagano, F. Saitow, Y. Watanabe, Y. Kawamura, A. Kawamoto, K. Tamada, H. Mizuma, H. Onoe, Y. Watanabe, H. Monai, H. Hirase, Jin. Nakatani, H. Inagaki, T. Kawada, T. Miyazaki, M. Watanabe, Y. Sato, S. Okabe, K. Kitamura, M. Kano, K. Hashimoto, H. Suzuki, T. Takumi.
2. 発表標題 Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked to autism symptoms in 15q11-13 CNV mice.
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 秀典 (Suzuki Hidenori) (30221328)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究分担者	齋藤 文仁 (Saitow Fumihito) (20360175)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	坂井 敦 (Sakai Atsushi) (30386156)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	肥後 心平 (Higo Shinpei) (50623922)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	
研究分担者	三ヶ原 靖規 (Mikahara Yasunori) (20748636)	日本医科大学・医学部・アシスタントスタッフ (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関