

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11232

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群モデルマウスを用いた、妊娠予後の解析及び治療方法の開発

研究課題名(英文) Analysis of long term prognosis of hypertensive disorders of pregnancy (HDP) and development of treatment using HDP model mice

研究代表者

熊澤 恵一 (Kumasawa, Keiichi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90444546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群(HDP)は全妊婦の5～10%に関わり母児の生命を脅かす。我々の作成した高年妊娠モデルマウスは妊娠中に高血圧を呈し、かつ母獣の血管や脂肪の老化とも関連していた。さらに我々の妊娠モデルマウスは血圧上昇に関係するエンドセリンの動態もヒトと同様の傾向をたどることを解明した。上記内容を考え合わせるとHDP合併妊婦は妊娠中に血管、その他の組織の加齢が進行し、妊娠が終わった後も心血管系の疾患に罹患しやすい状態が続いていることが示唆される。またこの加齢の抑制が将来のHDPの予防、さらには分娩後の長期的予後の改善につながるかという新たな展望が見えてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在は妊婦の高齢化が進んでいる。高年妊婦は妊娠中、分娩中だけでなく、産後も常に心血管系の合併症を呈するリスクを抱えている。母体のその後の健康状態を改善するための端緒を今回は見つけることができた。高年妊婦の予後を改善することは、その母児だけでなく、社会全体への貢献となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) is involved in 5-10% of all pregnant women and is life-threatening for both mothers and children. Our model mice of advanced maternal age showed high blood pressure during pregnancy and were also associated with aging of blood vessels and fat in the mother. Furthermore, we clarified that endothelin, which is related to higher blood pressure, in our model mice revealed the same tendency as in humans. Considering the above contents, it is suggested that pregnant women with HDP have advanced aging of blood vessels and other tissues during pregnancy and continue to be associated with cardiovascular disease even after the delivery. Moreover, new prospects have emerged regarding whether this suppression of aging will prevent HDP in the future and improve the long-term prognosis after delivery.

研究分野：周産期

キーワード：妊娠高血圧症候群 妊娠高血圧腎症 高年妊娠 エンドセリン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の日本は出生率の低下に伴う少子高齢化により、国家的危機を迎えつつあると言っても過言ではない。このような現状の中で、全ての分娩がいかに安全に取り扱われ、いかに健康な児を出生させるかという難題に取り組むことが、我々産婦人科医に課せられた使命である。妊娠に伴う合併症は多岐にわたる。その中でも、妊娠高血圧症候群は「妊娠 20 週以降、分娩後 12 週まで高血圧が見られる場合、または高血圧に尿タンパクを伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症でない場合によるものをいう」と定義され、全妊婦の 5~10%が発症する高頻度の産科合併症である。しかも重症化すれば、脳内出血、常位胎盤早期剥離などで母児の生命を脅かす妊娠高血圧症候群罹患妊婦は将来、高血圧、腎疾患、脳・心血管障害、メタボリックシンドロームの罹患率が高く、高血圧に至っては 70%が罹患すると言われている (Wilson BJ et al. BMJ 2003 326 : 845-56, Stettle et al, Obstetrics and Gynecology 1992, Pouta A et al. Hypertension 2004 ; 4 : 825-3 日高敦夫：高血圧家系(素因)と妊娠中毒症. 周産期医学 2000 ; 30 : 229-35)。日本妊娠高血圧学会でも、「妊娠高血圧症候群既往女性の later life (中高年)は、高血圧、脳・心血管障害やメタボリックシンドローム、その他、腎疾患などを発症しやすい。」ため「妊娠高血圧症候群罹患妊婦は母体の長期予後に重篤な影響を与えているので、長期間の観察が必要である。」としている。しかし、妊娠高血圧症候群に長期予後の改善を妊娠中、及び分娩後にどのような対応をすればそれらを予防できるかの研究は極めて遅れている

2. 研究の目的

以下の3つも目的として掲げた。

- 1)妊娠高血圧症候群モデルマウスの長期的予後の解析
- 2)妊娠高血圧症候群モデルマウスの長期的予後の改善の予防方法の検索
- 3)過去に妊娠高血圧症候群に罹患した妊婦の長期的予後を後方視的に調べ、長期予後改善因子、薬剤などを解析

3. 研究の方法

我々の作製した妊娠高血圧症候群モデルマウスは2種類ある。2類のモデルマウスの違いは1)胎盤特異的に sFLT1 を過剰発現させたマウスでは、妊娠後期に血圧が上昇し、分娩後血圧は妊娠前のレベルに戻る。2)一方、下行大動脈、静脈を狭窄させたマウスでも血圧上昇は妊娠後期より認めるが分娩後も血圧の上昇は持続し、産後 6 週までの短期の観察で血圧が緩やかに上昇を継続する。現時点では2種類の妊娠高血圧症候群モデルマウスの産後長期的予後の血圧データはないため、まずこれらのデータを取る。同時に血圧以外の項目として妊娠中及び分娩後長期間に渡る体重の変化、脳・心血管障害の程度(脳、心の組織切片採取、心エコー、血液データ等)、糖脂質代謝関連物質採血データ、尿蛋白の変化、腎臓の組織切片の採取、評価等を行う。さらに上記2種類のモデルマウスに2度目、3度目、それ以上の妊娠をさせた場合の短期、長期予後のデータも採取を開始する。高年妊娠モデルマウスに関し、血圧関連因子ほか、老化因子なども調べていく。

4 . 研究成果

我々の作成したモデルマウスのうち、高年妊娠モデルマウスは妊娠中に高血圧を来すだけでなく、母獣の血管や脂肪の老化とも関連があることが分かってきた。その一方で上記高血圧、腎機能の悪化などは男女ともに高齢になるに従い発症しやすいものであることは周知の事実である。さらに我々の妊娠モデルマウスは血圧上昇に関するエンドセリンの動態もヒトと同様の傾向をたどることを解明し、論文として報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kiichiro Furuya, Keiichi Kumasawa, et al.	4. 巻 516(3)
2. 論文標題 Endothelin-1 Profiles in Advanced Maternal Age Complicated With Hypertensive Disorders of Pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 B B R C	6. 最初と最後の頁 941-944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 27 August 2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuya K, Kumasawa K, Nakamura H, Nishimori K, Kimura T	4. 巻 42
2. 論文標題 Novel biomarker profiles in experimental aged maternal mice with hypertensive disorders of pregnancy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 29-39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2019 Jan	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura H, Hosono T, Kumasawa K, Jones CJP, Aplin JD, Kimura T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Vaginal bioelectrical impedance determines uterine receptivity in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hum repod	6. 最初と最後の頁 2241-2248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2018 Dec, 1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoki A, Nakashima A, Kusabiraki T, Ono Y, Yoshino O, Muto M, Kumasawa K, Yoshimori T, Ikawa M, Saito S.	4. 巻 188
2. 論文標題 Trophoblast-Specific Conditional Atg7 Knockout Mice Develop Gestational Hypertension.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Pathol.	6. 最初と最後の頁 2474-2486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2018 Nov	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigeta N, Nakamura H, Kumasawa K, Imai K, Saito S, Sakaguchi S, Kimura T.	4. 巻 121
2. 論文標題 Are naïve T cells and class-switched memory (IgD- CD27+) B cells not essential for establishment and maintenance of pregnancy? Insights from a case of common variable immunodeficiency with pregnancy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Med Hypotheses	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 2018 Dec	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura, H. Hosono, T. Taniguchi, T. Kumasawa, K. Goa, S. Ono, M. Kimura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Prediction of pregnancy after frozen-thawed embryo transfer via in vivo intrauterine oxidation-reduction potential measurements:a pilot study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuya, K. Kumasawa, K. Nakamura, H. Nishibori, K. Kimura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Novel biomarker profiles in experimental aged maternal mice with hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka, H. Kumasawa, K. Kakigano, A. Mimura, K. Endo, M. Tomimatsu, T. Kimura, T.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Arginase controls soluble vascular endothelial growth factor receptor 1(Flt1) to maintain pregnancy homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sawada, M. Kakigano, A. Matsuzaki, S. Takiuchi, T. Mimura, K. Kumasawa, K. Endo, M. Ueda, Y. Yoshino, K. Kimura, T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Obstetric outcome in patients with a unicornuate uterus after laparoscopic resection of a rudimentary horn	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	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) 10.1111/jog.13622.	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 Nakamura, H. Hosono, T. Kumasawa, K. Kimura, T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Prospective evaluation of uterine receptivity in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reprod Fertil Dev	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) 10.1071/RD17209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita, M. Kumasawa, K. Miyake, T. Nakamura, H. Kimura, T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Soluble Flt-1 has cytotoxic effects on BeWo choriocarcinoma cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reprod Sci	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) 10.1177/1933719117698575.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim, N. Nakamura, H. Masaki, H. Kumasawa, K. Hirano, K. Kimura, T.	4. 巻 485
2. 論文標題 Effect of lipid metabolism on male fertility	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 686-692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.02.103.	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 Masaki, H. Kim, N. Nakamura, H. Kumasawa, K. Kamata, E. Hirano, K. I. Kimura, T.	4. 巻 23
2. 論文標題 Long-chain fatty acid triglyceride (TG) metabolism disorder impairs male fertility: a study using adipose triglyceride lipase deficient mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Hum Reprod	6. 最初と最後の頁 452-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gax031.	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 Sawada, M. Matsuzaki, S. Nakae, R. Iwamiya, T. Kakigano, A. Kumasawa, K. Ueda, Y. Endo, M. Kimura, T.	4. 巻 5
2. 論文標題 Treatment and repair of uterine scar dehiscence during cesarean section	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 145-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.766.	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 Tomimatsu, T. Mimura, K. Endo, M. Kumasawa, K. Kimura, T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 305-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2016.152.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki, S. Endo, M. Ueda, Y. Mimura, K. Kakigano, A. Egawa-Takata, T. Kumasawa, K. Yoshino, K. Kimura, T.	4. 巻 17
2. 論文標題 A case of acute sheehan 's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy Childbirth	6. 最初と最後の頁 188
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-017-1380-y	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 Owa, T. Mimura, K. Kakigano, A. Matsuzaki, S. Kumasawa, K. Endo, M. Tomimatsu, T. Kimura, T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Pregnancy outcomes in women with different doses of corticosteroid supplementation during labor and delivery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1132-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13336.	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 Suzuki, Y. Matsuzaki, S. Mimura, K. Kumasawa, K. Tomimatsu, T. Endo, M. Kimura, T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Investigation of perioperative complications associated with uterine compression sutures	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Gynaecol Obstet	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.12249.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki, S. Yoshino, K. Endo, M. Tomimatsu, T. Takiuchi, T. Mimura, K. Kumasawa, K. Ueda, Y. Kimura, T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Successful anticoagulant therapy for disseminated intravascular coagulation during conservative management of placenta percreta: a case report and literature review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy Childbirth	6. 最初と最後の頁 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-017-1634-8.	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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Keiichi Kumasawa
2. 発表標題 Preeclampsiaの新しい治療法の開発: プラバスタチン
3. 学会等名 第39回 日本妊娠高血圧学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keiichi Kumasawa
2. 発表標題 プラバスタチンfor FGR
3. 学会等名 第6回 新胎児研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tanaka, M., Matsuzaki, S., Kakigano, A., Kinose, Y., Iwaniya, T., Mimura, K., Kumasawa, K., Endo, M. Kimura, T.
2. 発表標題 Obstetric outcome of Jehovah's Witnesses : a single-institution experience
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤田真明. 松崎慎哉. 木瀬康人. 岩宮 正. 味村和哉. 熊澤恵一. 遠藤誠之. 富松拓治. 木村 正.
2. 発表標題 子宮底部横切開を行った30 例の後方視的検討
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中江 彩. 味村和哉. 岩宮 正. 瀧内 剛. 松崎慎哉. 熊澤恵一. 遠藤誠之. 木村 正.
2. 発表標題 双胎妊娠一児無脳症の2症例
3. 学会等名 第136回近畿産科婦人科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中絢香. 中村仁美. 田畑泰彦. 藤森由香. 熊澤恵一. 木村 正.
2. 発表標題 ヒト凍結融解卵巣組織移植片における生体分解ゼラチンハイドロゲルを用いたbasic fibroblast growth (bFGF)徐放の効果
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩見真由. 岩宮 正. 山下紗弥. 甲村奈緒子. 瀧内 剛. 味村和哉. 松崎慎哉. 熊澤恵一. 遠藤誠之. 木村 正.
2. 発表標題 Preeclampsiaを合併した巨大絨毛膜下血腫の一例
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中稔恵. 松崎慎哉. 柿ヶ野藍子. 木瀬康人. 岩宮 正. 味村和哉. 熊澤恵一. 遠藤誠之. 木村 正.
2. 発表標題 エホバの証人の分娩転帰
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 遠藤誠之. 松崎慎哉. 熊澤恵一. 味村和哉. 瀧内 剛. 柿ヶ野藍子.
2. 発表標題 当院における妊娠中期中絶症例について
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀧内 剛. 柿ヶ野藍子. 松崎慎哉. 熊澤恵一, 遠藤誠之. 木村 正
2. 発表標題 分娩後大量出血に対する子宮動脈塞栓術により内側の大部分が壊死した子宮を温存し、月経が再開した一例
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 香林正樹. 熊澤恵一. 山田光泰. 桑鶴知一郎. 福田弥生. 小泉花織. 瀧内 剛. 中村仁美. 木村 正.
2. 発表標題 排卵誘発から1週後に外因性hCGにより卵巢過剰刺激症候群を発症した1例
3. 学会等名 第137回近畿産科婦人科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澤田真明. 松崎慎哉. 三宅達也. 柿ヶ野藍子. 味村和哉. 熊澤恵一. 遠藤誠之. 木村 正.
2. 発表標題 Uterine compression sutureに伴う周術期合併症の検討
3. 学会等名 第40回日本産婦人科手術学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 金南孝、中村仁美、正木秀武、熊澤恵一、平野賢一、木村正
2. 発表標題 脂質代謝の男性生殖能に対する影響
3. 学会等名 第6回関西生殖医学集談会第50回関西アンドロロジーカンファレンス合同研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神田昌子、熊澤恵一、河田真由子、伴田美佳、高橋直子、田中雄介、山田光泰、桑鶴知一郎、福田弥生、山下美智子、佐藤紀子、小泉花織、三宅達也、瀧内剛、中村仁美、木村正
2. 発表標題 当院で妊娠中に抗凝固療法を施行した症例の検討
3. 学会等名 第6回関西生殖医学集談会第50回関西アンドロロジーカンファレンス合同研究会
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	中村 仁美 (NA KAMURA HITOMI) (80467571)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	木村 正 (KIMURA TADASHI) (90240845)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	