

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18664

研究課題名(和文) 妊娠高血圧腎症に起因する出生後脳障害の解明に向けた研究

研究課題名(英文) Research to elucidate postnatal brain damage caused by preeclampsia

研究代表者

瀬山 貴博 (Seyama, Takahiro)

東京大学・医学部附属病院女性外科・助教

研究者番号：30529079

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：疫学的研究により妊娠高血圧腎症(preeclampsia:PE)に罹患した母体から出生した児に将来の高次脳機能障害が多いことが示されているが、その病態機序を検討した先行研究は存在しない。PEは全身性炎症を特徴とする疾患でもあるが、PEにおいて胎児脳の炎症性変化や出生児の高次脳機能障害の有無についてマウスモデルを用いて検討した。

Open field testではPE pupsは不安様行動を示した。Social interaction testでは社会性行動障害が見られた。定量的 RT-PCRの結果、IL-6, IL-1, およびTNF- mRNAの発現が、PE胎仔の脳で亢進していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

疫学的研究により妊娠高血圧腎症(preeclampsia:PE)に罹患した母体から出生した児に将来の高次脳機能障害が多いことが示されているが、その病態機序を検討した先行研究は存在しない。本研究は、PE母体からの出生児が高次脳機能障害を呈しやすいという疫学的知見を指示する初めての成果で、高次脳機能障害発症の病態機序や治療の可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：Although much epidemiological evidence has shown neuropsychiatric disorders develop in the offspring born from mothers with PE, no animal studies have examined its causal relationship. Current study aimed to investigate whether maternal PE affects the development of brain disorders in the offspring and its underlying pathophysiology by focusing on fetal brain inflammation using PE mouse model.

PE model mice was induced by continuous infusion of angiotensin (n=31) and PBS-administered mice. Offspring from PE mice showed more anxiety in the open field test. Offspring from PE mice demonstrates social behavior disorder in the social interaction test. Quantitative RT-PCR revealed mRNA expression of IL6, IL1, and TNF- are significantly enhanced in the brain of PE fetuses.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧腎症 高次脳機能障害 サイトカイン 行動実験

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1.研究開始当初の背景

疫学的研究により妊娠高血圧腎症 (preeclampsia: PE)に罹患した母体から出生した児に将来の高次脳機能障害が多いことが示されているが、その病態機序を検討した先行研究は存在しない^{1,2}。近年、ウイルス感染などによる母体の炎症亢進を契機とした胎児脳の炎症と、出生児の高次脳機能障害との関連が非常に注目されている。

2.研究の目的

PEは全身性炎症を特徴とする疾患でもあるが、PEにおいて胎児脳の炎症性変化や出生児の高次脳機能障害の有無についてマウスモデルを用いて検討した。

3.研究の方法

(1) E10.5からのアンジオテンシンII持続投与によるPEマウスモデルを施行した。PEモデルマウスからの出生仔(PE pups: n=49)、PBS投与のマウスからの出生仔(PBS pups: n=49)において、発達を調べるためのNegative geotaxisなど6種類の行動実験および高次脳機能を調べるためのSocial interaction testなど5種類の行動実験を行った。

(2) 胎仔(PE :n=31、PBS :n=22)のday17.5の全脳を用いて定量的RT-PCRを行い、炎症性サイトカインの発現を調べた。

4.研究の成果

(1)分娩時期は、PE pups (P20.5)とPBS pups(P20.5)と差を認めず、出生体重は、PE pups (1.50±0.02 g)、PBS pups (1.61±0.0.2 g)と、PE pupsが有意に低かった。

(2) Open field testではPE pupsがPBS pupsより不安様行動を示した。Social interaction testでは社会性行動障害が見られた。

(3)定量的RT-PCRの結果、IL-6, IL-18, およびTNF-α mRNAの発現が、PE胎仔の脳で亢進していた。

PEモデルマウスの仔はストレス下で不安様行動を示し、また、社会性テストでは社会性行動障害が見られた。胎仔の全脳では炎症性サイトカインの発現が亢進していた。この結果は、PE母体からの出生児が高次脳機能障害を呈しやすいという疫学的知見を指示する初めての成果で、背景に胎児脳での炎症亢進がある可能性がある。

<引用文献>

- 1 Brand, J. S., Lawlor, D. A., Larsson, H. & Montgomery, S. Association Between Hypertensive Disorders of Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes Among Offspring. *JAMA Pediatr* **175**, 577-585, doi:10.1001/jamapediatrics.2020.6856 (2021).
- 2 Sun, B. Z., Moster, D., Harmon, Q. E. & Wilcox, A. J. Association of Preeclampsia in Term Births With Neurodevelopmental Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry* **77**, 823-829,

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加藤 喜久、入山 高行、古田島 浩子、佐山 晴亮、市瀬 茉里、稲岡 直子、瀬山 貴博、佐藤 敦、萩野 洋子、利光 正岳、熊澤 恵一、永松 健、池田 和隆、大須賀 穰
2. 発表標題 妊娠高血圧腎症モデルマウスにおける子宮内での胎仔脳の炎症亢進と出生仔の高次脳機能障害の発生
3. 学会等名 日本生殖免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshihisa Katoh, Takayuki Iriyama, Hiroko Kotajima, Seisuke Sayama, Mari Ichinose, Naoko Inaoka, Takahiro Seyama, Atsushi Sato, Yoko Hagino, Masatake Toshimitsu, Keichi Kumasawa, Takeshi Nagamatsu, Yutaka Osuga, Kazutaka Ikeda
2. 発表標題 exposure to preeclampsia In-utero leads to neuropsychiatric disorders and the enhanced fetal brain inflammation of the offspring in mice
3. 学会等名 Asian College of Neuropsychopharmacology
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------