

機関番号：23903

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591926

研究課題名 (和文) 妊娠高血圧症候群の血管内皮機能障害改善に向けての栄養管理に関する総合的研究

研究課題名 (英文) The study for the nutritional management of endothelial dysfunction seen in pregnancy-induced hypertension

研究代表者

鈴木 佳克 (SUZUKI YOSHIKATSU)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員

研究者番号：30254288

研究成果の概要 (和文): 妊娠高血圧症候群 (PIH) は血管内皮機能障害が病態の中心とされる。妊娠初期に同意を得て、血管内皮機能の低下がみられた妊婦において葉酸 (FA) 0.8mg と L-アルギニン (LARG) 1g/日を投与した。PIH の中で蛋白尿も持つ妊娠高血圧腎症 (PE) 発症は、内皮機能低下妊婦で高率に発症した。FA+LARG 投与により内皮機能は改善し、PE 発症は低下した。投与により赤血球内 FA 値と LARG 値は有意に増加した。しかし、血清 cGMP 濃度は、投与や PE 発症に関わらず、変化しなかった。

妊娠初期から血管内皮機能の低下を認めた妊婦では PE を高率に発症し、FA+LARG 投与は血管内皮機能を改善し、PIH の発症を予防する可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文): Preeclampsia causes to increase vascular tone and permeability due to the activation of endothelial function. In the present study, we investigated whether an oral supplementation of L-arginine plus folic acid could improve it and prevent from developing preeclampsia. The concentration of L-arginine in RBC had been increasing in normal pregnant women, while it was reduced in preeclamptic women. Flow mediate vasodilatation (FMD), non-invasive evaluation of endothelial function using ultrasound was reduced in high risk women at early pregnancy. The reduction could be improved by the contentious administration of L-arginine 1g plus folic acid 0.8mg/day from the second trimester. In conclusion, the supplementation of L-arginine plus folic acid might improve the endothelial dysfunction seen in high risk group and prevent onset of preeclampsia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：妊娠高血圧症候群、血管内皮機能、L-アルギニン、葉酸、発症予知、予防

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (PIH) は、妊娠の胎盤形成不全に基づく、全身の血管機能の活性化ならびに機能障害とされる。我々は、PIH 妊

婦より得た抵抗血管を用いた実験で、血管内皮機能の異常が関与していることを明らかにした。さらに、血管内皮機能を活性化する標的分子として活性化素種に着目している。

それを明らかにするためにアンジオテンシン II に誘導され産生された活性酸素種が惹起する血管内皮機能障害モデル動物を作製して、その underlying mechanism を研究すると共にその研究成果に基づいた新しいかつ妊婦に安全な PIH 治療の確立を目指した。その結果、葉酸 (FA) + L-アルギニン (LARG) 投与が、動物モデルにおける血管内皮機能障害を改善した。LARG は PIH 患者において局所 (血管内皮) において減少し、その補充は血管機能を改善する。FA は、テトラヒドロビオプテリン (BH<sub>4</sub>) を増加し、活性酸素産生過剰、内皮由来弛緩因子の一つである一酸化窒素 (NO) の減少した異常血管を回復させる。FA は水溶性で、ビタミン B 群に所属し、胎児神経管閉鎖不全の予防のために、妊娠可能な女性において摂取がすすめられている。FA の体内の動態は赤血球中の FA 濃度を用いられるが、妊婦においてその検討はされていない。

## 2. 研究の目的

血管内皮機能障害改善を目指した妊婦の栄養の研究、特に FA と LARG 投与による PIH 妊婦の血管内皮機能改善に対する効果を検討すると共にその結果をもとに新しい、安全な治療を開発することを目的とした。また、FA 投与による細胞内への蓄積濃度を観察し、栄養に関するエビデンスを確立することも目的とした。

## 3. 研究の方法

前回妊娠高血圧症候群 (PIH) 発症妊婦など PIH ハイリスク妊婦において妊娠 16 週までに同意を得て上腕動脈の反応性充血法による血管径の変化、flow-mediated vasodilatation (FMD) を測定し、その変化率 %FMD を算出した。%FMD 110%未満を血管内皮機能低下群とした。それらの妊婦のうち、希望された妊婦に FA 0.8mg/日 + LARG 1g/日 (妊婦に推奨されている摂取量である 0.4-1mg で有志によるパイロット調査で赤血球での濃度が上昇する量) を妊娠終了まで投与した。血圧、脈拍、体重と蛋白尿の測定、PIH のうち、重症化しやすい妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia) 発症、%FMD を測定した。赤血球中の FA・LARG 濃度を測定し、細胞内への取り込みの指標とした。FMD は血管内皮由来一酸化窒素 (NO) による血管調節を反映するとされるので、second messenger である cGMP 濃度を測定した。超音波や cardiotocogram にて胎児発育や well being を観察する。

## 4. 研究成果

(1) preeclampsia は、血管内皮機能障害が病態形成に関係する

妊娠初期から上腕動脈における血管内皮

機能の減弱がみられた妊婦は preeclampsia 発症率が高くハイリスク群である (表 1)。

表1

Number	Preeclampsia発症		
	全体	重症	軽症
FMD<110% (内皮機能低下群)	13	8 4 (2)	4 (0)
FMD≥110% (内皮機能正常群)	13	0	0

( )は早期発症 (32週未満)

(2) 葉酸 (FA) と L-アルギニン (LARG) 慢性投与は preeclampsia 発症を予防する

血管内皮機能の低下がみられた妊婦において、FA 0.8mg + LARG 1g/日を妊娠 16 週から分娩まで投与した妊婦 (FL(+)) 群では preeclampsia の発症率は、FA+LARG を投与しなかった妊婦 (FL(-)) 群) に比べて低かった (表 2)。FL(+)) 群の %FMD は、投与により血管内皮機能低下がみられなかった妊婦 (C 群) と同程度にまで回復した。FL(-)) 群は低値のままであった (図 1)。

表2

Number	Preeclampsia発症		
	全体	重症	軽症
L-Arg+葉酸 (+)	12	1	0
L-Arg+葉酸 (-)	13	8 4 (2)	4 (0)

( ) は早発型

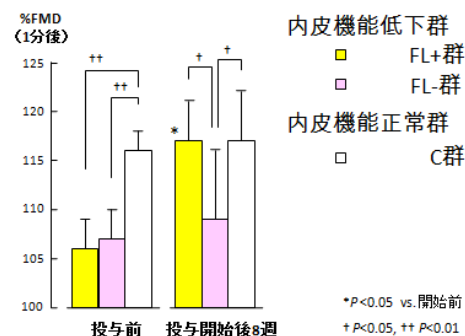


図1 FMDの変化

### (3) preeclampsia 発症予防には L-アルギニン投与が有効である

別の検討で preeclampsia 発症妊婦において LARG 値の低下を認めた (図 2)。LARG 投与により、赤血球中 LARG 濃度は FL(-)群に比して低下が認められなかった (図 3)。NO の基質である LARG が増加したにもかかわらず、NO の second messenger である cGMP 濃度は増加しなかった (図 4)。

すなわち、FL(+)群における血管内皮機能の改善のメカニズムは単純なものではないことが示唆された (単なる NO 産生の増減によるものでない)。

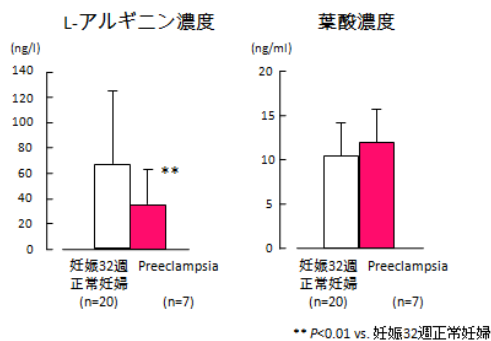


図2 赤血球内L-アルギニンと葉酸濃度

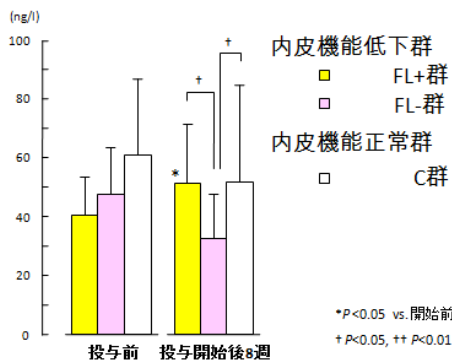


図3 赤血球内L-アルギニン濃度

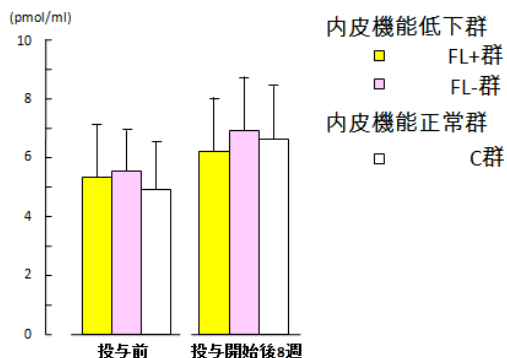


図4 血漿中cGMP濃度

### (4) 葉酸 (FA) 慢性投与による細胞内濃度の変化

赤血球中 FA 濃度推移の検討を行った。FL(+)群の赤血球内 FA 値は有意に増加し、FA 値は投与開始 3 週、10 週と増加し、20 週で plateau に達した (図 5)。

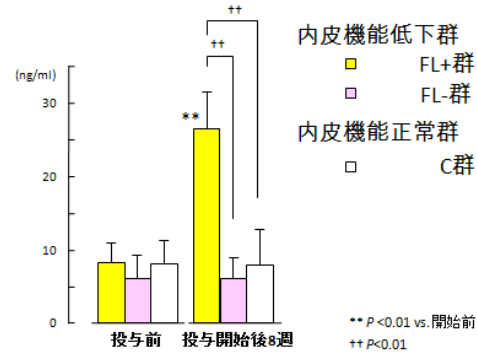


図5 赤血球内葉酸濃度

### まとめ

- (1) 妊娠初期から血管内皮機能の低下を認めた妊婦では preeclampsia を高率に発症する。
- (2) FA+LARG 投与は、ハイリスク妊婦の血管内皮機能を改善し、preeclampsia 発症を抑制する可能性がある。
- (3) 妊娠5月までFA0.4mg/日摂取は過剰摂取となりえないことが示唆される。

PIH は妊婦死亡や児の発育不全や仮死を引き起こす重篤な疾患である。しかし、多くの研究にもかかわらず、その病因・病態が明らかでなく、ましてや治療法は現在でも”妊娠の終了”が唯一の治療となっている。本研究による PIH 発症予防に関する研究の成果は、きわめて有用である。

本研究は従来の考えとは異なった我々独自の的方法と考えに基づいて企画された。すなわち①PIH 患者から得られた血管を用いて、PIH 患者の NO 反応低下と uncoupling 現象が発生しているというこれまでと異なった知見を得た。②我々が確立した細胞内 NO 産生測定系を用いて FA+LARG による PIH の新しい治療、予防を開発し、臨床に応用するものである。

本研究では、世界で初めて FA+LARG 投与が、PIH ハイリスク妊婦において PIH (特に preeclampsia) 発症を予防できることが示唆された。また、FA 投与は妊婦に対して妊婦貧血の予防や胎児の神経系異常の予防目的に積極的に投与することが提唱されているが、その安全性を一部明らかに出来た。

以上のように、本研究より得られた結果は、国内外に強いインパクトを与えるとともに高い位置づけがされると考えられる。

今後、ハイリスクのみでなく、ローリスク妊婦を対象にし、その有用性と安全性を検討してゆく予定である（平成 23～25 年度、科学研究に採択）。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 10 件）

- ① Yamamoto T, Suzuki Y, Kaneko S, Hattori Y, Obayashi S, Suzumori N, Sugiura M. Glycogen storage disease type Ia (GSD Ia) during pregnancy: Report of a case complicated by fetal growth restriction and preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36, 1125-1129. 査読有
- ② Yamamoto T, Suzuki Y, Kojima K, Suzumori N, Suzuki T. The Biological investigation of prostacyclin in preeclamptic women seen reduced endothelial function. Hypertens Pregnancy. 2010; 29, 484-491. 査読有
- ③ 鈴木佳克、山本珠生、伊藤猛雄、妊娠高血圧症候群－発症予知・予防は可能か－、産婦人科の実際、2010; 59, 335-340. 査読無
- ④ Daoud GA, Suzuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Suzumori N, Tanemura M. Establishment of a polymerase chain reaction method for detection of Escherichia coli in amniotic fluid in patients with chorioamnionitis. Fetal Diagn Ther. 2008; 24, 132-139. 査読有

〔学会発表〕（計 18 件）

- ① Suzuki Y, Yamamoto T, Itoh T, Does supplementation of L-arginine plus folic acid improve reduced endothelial function seen in preeclampsia? Society for Gynecologic Investigation 3rd International Summit, Nov 12-14, 2009, Sendai
- ② 鈴木佳克、山本珠生、鈴木伸宏、ワークショップ「葉酸+L-アルギニンサプリメントは妊娠高血圧腎症の発症予防に有効か？」第 45 回日本周産期・新生児医学会 2009 年 7 月 12 日-14 日、名古屋
- ③ Yamamoto T, Suzuki Y, Sugiura M, Watanabe Y, The supplementation of L-arginine plus folic acid in high risk pregnant women of preeclampsia, XVI World congress of the international society for the Study of

Hypertension in Pregnancy, Sept 21-24, 2008, Washington DC

- ④ Suzuki Y, Yamamoto T, Sugiura M, Watanabe Y, Itoh T, There might be two types of preeclampsia with and without on placental disorders, XVI World congress of the international society for the Study of Hypertension in Pregnancy, Sept 21-24, 2008, Washington DC

〔図書〕（計 4 件）

- ① 鈴木佳克、「よくわかる妊娠高血圧症候群 Q&A－新基準のガイドライン－」、日本妊娠高血圧学会編、金原出版、2011
- ② 鈴木佳克、山本珠生、妊娠高血圧症候群関連疾患、「必携 ハイリスク妊娠の診療を極める」、江口勝人編、179-185、永井書店、2009
- ③ 鈴木佳克、「妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009」、日本妊娠高血圧学会編、メジカルビュー社、2009

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

鈴木 佳克 (SUZUKI YOSHIKATSU)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：30254288

##### (2) 研究分担者

山本 珠生 (YAMAMOTO TAMAO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：20405210

伊藤 猛雄 (ITOH TAKEO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70159888