

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09655

研究課題名（和文）妊娠高血圧腎症におけるDOHaD説の分子機構：自然炎症インフラマソーム機構の意義

研究課題名（英文）Mechanism of DOHaD theory in preeclampsia: Significance of inflammasome mechanism

研究代表者

白砂 孔明 (Shirasuna, Koumei)

東京農業大学・農学部・教授

研究者番号：20552780

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧腎症などの母体環境の変化により、母子共に異常を伴う重篤な状態に陥ることがあることに加え、母体妊娠期の栄養状態などが出生後の子の生活習慣病発症に生涯にわたり影響を与えるという、DOHaD説（Developmental Origins of Health and Disease説）が注目されている。本研究でマウスを用いた解析モデルにより、母体の高血圧・ストレス・加齢は母体自身に炎症状態を誘導するだけでなく、次世代の成長後の血圧や脂質代謝機能にも影響を及ぼすことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、妊娠高血圧腎症等における自然炎症を中心とした炎症機構の解明の一助となると考える。また、妊娠高血圧腎症等の母体環境が子供の将来の疾患リスクにどのように関連するのかという「母体病態のDOHaD説」の理解につなげることができる。将来的に、母体の自然炎症をコントロールする介入手段により、妊娠高血圧腎症や子供の将来の疾患リスクの両面を対象とした新規治療方法の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：Changes of the maternal environment, such as preeclampsia, are associated with both the mother and child to fall into a serious condition with abnormalities. The DOHaD theory (Developmental Origins of Health and Disease theory) is attracting attention. To clarify this theory, we tried to investigate an analysis model using mice revealed that maternal conditions, such as hypertension, stress, and aging, not only induce inflammatory conditions in the mother itself, but also affect blood pressure and lipid metabolism after growth in the next generation.

研究分野：生殖免疫学

キーワード：妊娠 免疫 炎症 次世代

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症は、母子共に異常を伴う治療が困難な疾患である。本病態では胎盤の低酸素により血管内皮障害が誘発され、慢性炎症が関与すると考えられているが、なぜ炎症が起きるのかが不明である。妊娠高血圧腎症の発症には母体の栄養状況・ストレス・遺伝的要因など多岐の要因が関与している。

妊娠期の栄養状態などが、出生後の子の生活習慣病発症に生涯にわたり影響を与えるという、DOHaD説（Developmental Origins of Health and Disease説）が注目されている。例えば、妊娠中の母体肥満は生まれた子の生活習慣病の発症リスクとなる。興味深いことに、妊娠高血圧腎症発症妊婦の子は将来の疾患発症リスクが増加することが分かってきたが、そのメカニズムは不明である。

研究代表者はこれまで、自然炎症を制御する機構が胎盤炎症の誘導に関連し、妊娠高血圧腎症の発症につながると考え、研究を進めてきた。この考えを発展させ、自然炎症は母体の妊娠高血圧腎症の発症に加え、子の将来の健康や病気の発症にも関与するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

妊娠高血圧腎症で「なぜ炎症が誘導されるのか」については未解明であり、有効な治療法も確立されていない。また、妊娠高血圧腎症が次世代の疾患リスクとなり得るという DOHaD 説が想定されるが、その機序については研究が進んでいない。本研究から妊娠高血圧腎症等における自然炎症を中心とした機構の解明し、母体だけではなく子供の将来の疾患リスクを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

解析モデル：①妊娠高血圧腎症を薬剤で誘導するモデルとして、Angiotensin II (Ang) を浸透圧ポンプで妊娠マウスに埋め込んだ。②妊娠高血圧腎症は母体のストレスも発症リスク要因となる。妊娠中のストレス誘導による異常妊娠モデルとして、温水ストレス負荷モデルを構築した。③妊娠高血圧腎症は母体の加齢も発症リスク要因となる。そこで、若齢および老齢マウスの妊娠モデルを構築した。各モデルの妊娠後期において、母体の胎盤・腎臓・肝臓などにおける炎症などを評価した。また、各モデルの出産後の仔の成長・血圧・脂肪蓄積などを評価した。④妊娠高血圧腎症は母体の炎症も発症リスク要因となるため、母体炎症を誘導するために LPS を投与する異常妊娠モデルを構築した。また、LPS で誘導した異常妊娠を自然炎症の抑制剤で改善できるかを検討した。

4. 研究成果

解析モデル①：Ang 持続投与により母体収縮期血圧は約 160mmHg まで増加し、胎仔低体重が誘発された。また、Ang 持続投与区の母体の肝臓や腎臓では炎症関連物質が増加し、胎盤内の脂質代謝に変化が生じた。Ang 持続投与区の産仔は成長後の血圧上昇刺激に対する応答性が高く、脂肪組織におけるアディポカイン分泌や脂肪細胞が小さいという、脂肪組織に異常を来たしていることが分かった。妊娠中の高血圧は胎盤機能の変化を介して産仔の血圧調節や脂肪機能の変化を引き起こし、代謝性疾患のリスク要因となり得ることが示唆された。

解析モデル②：妊娠マウスに温水ストレスを負荷すると、血中コルチコステロン濃度が増加し、母体の体重増加率が減少した。この際、末梢血の好中球や脾臓と胎盤で CD8⁺T 細胞の増加が見られ、母体ストレスにより特に胎盤で機能変化及び炎症が誘起された。正常母由来の雌産仔と比較し、ストレス母由来の雌産仔の出生体重は低下し、高脂肪食を摂取させても体重増加が抑制された。ストレス母由来の仔の脂肪重量や脂肪細胞面積が減少し、炎症性サイトカイン分泌が増加したことから、脂質機能が低下したことが示唆された。以上のことから、母体ストレスで仔の成長・脂肪蓄積異常・慢性炎症が起こることが示唆された。

解析モデル③：若齢妊娠区よりも老齢妊娠区では血圧に差異は無く、老齢妊娠区の脾臓で老化・炎症関連遺伝子発現が増加したが、胎盤では減少した。老齢妊娠区では生存産仔数が減少し胚吸収率（胎仔死亡）が増加した。出生後の産仔の体重増加率、血糖値や脂肪重量に母体加齢の影響は認められなかったが、老齢妊娠区では脂肪組織からの Adiponectin 分泌量が減少した。若齢より老齢由来産仔で血圧が上昇し、腎臓の血圧調節関連遺伝子発現が増加した。母体加齢により胎盤機能異常に伴う異常妊娠が発生し、出生産仔の脂肪や腎臓の機能が変化することで高血圧と脂質代謝異常のリスクが増加することが示唆された。

解析モデル④：妊娠中期のマウスに LPS を投与すると、母体重増加率の減少や胎仔死亡率の増加が認められた。自然炎症を制御する NLRP3 インフラマソームの阻害剤である MCC950 や β ヒドロキシ酪酸を前感作させることで、母体重増加率の減少や胎仔死亡率の増加が改善された。LPS 投与後 6 時間の胎盤組織を回収し、胎盤の組織培養を実施した。LPS 投与区では対照区よりも炎症性サイトカイン濃度の上昇が認められたが、MCC950 を前感作した区では LPS 誘導性の炎症性サイトカインの上昇が抑制された。以上から、自然炎症機構を抑制することで異常妊娠を改善できる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Kondo R, Ozawa R, Satomi T, Funabayashi K, Iwata H, Kuwayama T, Shirasuna K. | 4. 巻 560 |
| 2. 論文標題 Severe maternal stress alters placental function, resulting in adipose tissue and liver dysfunction in offspring of mice. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol. | 6. 最初と最後の頁 111814 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mce.2022.111814 | 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 Oogaki Y, Ozawa R, Seshima K, Shinoda R, Torii Y, Takahashi H, Iwata H, Kuwayama T, Shirasuna K | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Uncaria tomentosa extract (AC-11) improves pregnancy hypertension together with suppression of sFlt1 and sEng. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pregnancy Hypertension | 6. 最初と最後の頁 127-132 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.preghy.2021.10.013. | 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 Hirata Y, Shimazaki S, Suzuki S, Henmi Y, Komiyama H, Kuwayama T, Iwata H, Karasawa T, Takahashi M, Takahashi H, Shirasuna K | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 -hydroxybutyrate suppresses NLRP3 inflammasome-mediated placental inflammation and lipopolysaccharide-induced fetal absorption. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Reproductive Immunology | 6. 最初と最後の頁 103433 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jri.2021.103433 | 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 Ozeki A, Oogaki Y, Henmi Y, Karasawa T, Takahashi M, Takahashi H, Ohkuchi A, Shirasuna K | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 Elevated S100A9 in preeclampsia induces soluble endoglin and IL-1b secretion and hypertension via the NLRP3 inflammasome. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J Hypertens | 6. 最初と最後の頁 84-93 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/HJH.0000000000002981. | 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 - |

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 里見太陽、小澤廉、平田良樹、近藤理沙、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 マウス母体の老化は胎盤機能や産仔の血圧と脂質代謝に影響する |
| 3. 学会等名 第9回日本DOHaD学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木彩英、高橋宏典、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 血清アミロイドAが胎盤機能に及ぼす影響とその作用機序の検討 |
| 3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 広岡愛梨、平田良樹、佐野宙矢、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 NLRP3インフラマソーム活性化を阻害することでマウスのLPS誘導性流産が改善できる |
| 3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 逸見優花、鈴木彩英、舟林果穂、唐澤直義、高橋将文、高橋宏典、大口昭英、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 妊娠高血圧症候群の発症要因であるsFlt-1産生機構におけるNLRP3インフラマソームの関与 |
| 3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 舟林果穂、逸見優花、小澤廉、篠田里衣那、高橋宏典、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 妊娠前からの高脂肪食摂取が胎盤および産仔の成長や次世代の妊娠に与える影響 |
| 3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗林宗平、嶋崎紗也華、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 妊娠中にマクロファージを枯渇させると鉄過剰により異常妊娠が起きる |
| 3. 学会等名 第30回日本胎盤学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小澤 廉、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 アンジオテンシン 誘導性の母体高血圧が次世代の脂質代謝や血圧調節機能に与える影響 |
| 3. 学会等名 第43回日本肥満学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤 理沙、嶋崎 紗也華、小見山 大夢、小澤 廉、白砂 孔明 |
| 2. 発表標題 妊娠中のストレス誘導が出生仔の成長や高脂肪食摂取による肥満に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 舟林果穂、逸見優花、小澤廉、篠田里衣那、高橋宏典、白砂孔明 |
| 2. 発表標題 雌マウスへの長期高脂肪食摂取が胎盤および産仔の成長や妊娠等に与える影響 |
| 3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小澤 廉、佐野 宙矢、嶋崎 紗也華、小見山 大夢、白砂 孔明 |
| 2. 発表標題 妊娠高血圧腎症モデルマウスを用いたDOHaD仮説の検証 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 白砂孔明、大垣有郁、尾関綾衣、高橋宏典、大口昭英 |
| 2. 発表標題 S100A9はNLRP3インフラマソーム依存的に妊娠高血圧腎症の関連因子を制御する |
| 3. 学会等名 第26回日本生殖内分泌学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 白砂孔明 |
| 2. 発表標題 胎盤におけるNLRP3インフラマソームの役割 |
| 3. 学会等名 第28回日本胎盤学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 嶋崎紗也華 佐野宙矢 金子泰昭 唐澤直義 高橋将文 岩田尚孝 桑山岳人 白砂孔明 |
| 2. 発表標題 パルミチン酸はマウス胎盤のNLRP3インフラマソーム機構を活性化する |
| 3. 学会等名 第28回日本胎盤学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大垣有郁 平田良樹 勝倉祐介 高橋宏典 大口昭英 白砂孔明 |
| 2. 発表標題 マウスの加齢によって胎盤老化は起きるのか？ |
| 3. 学会等名 第35回日本生殖免疫学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 東京農業大学農学部動物科学科動物生殖学研究室HP https://hansyokuken.wixsite.com/seisyokuken |
|---|

| | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|