

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592493

研究課題名(和文) 子宮収縮における子宮筋 免疫担当細胞連関・酸化ストレス制御機構の解析

研究課題名(英文) The regulation mechanism of uterine contraction: Association between Uterine myometrium and Immunological cells/oxidative stress

研究代表者

下屋 浩一郎 (SHIMOYA, KOICHIRO)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40291950

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：嗅覚を介して視床下部-下垂体-副腎皮質を介して母体ストレスを軽減させる効果が確認された。母体ストレスと性機能、GHQとEPDSの間に関連が認められ、分娩様式、子宮収縮の有無とも関連した。母体血中の酸化ストレスレベル(d-ROM)は子宮収縮、子宮内感染と関連した。一方、臍帯血中の酸化ストレスレベル(d-ROM)は子宮収縮、子宮内感染との関連はなく低値であった。一方、母体の抗酸化力(BAP)は子宮収縮、子宮内感染との関連はなく低値であった。一方、胎児側の抗酸化力(BAP)は高レベルであった。母体血および臍帯血中のIL-8、IL-17、TNF- α 、IL-23が有意に子宮収縮と関連する因子であった。

研究成果の概要(英文)：Aromatherapy affected maternal stress level by HPA axis. Maternal stress levels also associated with maternal sexual function, maternal general health, EPDS and mother-to-infant bonding. Maternal oxidative stress levels were associated with uterine contraction and intrauterine infection. However, fetal oxidative stress levels were lower than those of mothers. Maternal anti-oxidative levels were low, but fetal levels were higher than adult levels. IL-8, IL-17, TNF- α , and IL-23 in maternal or cord blood were associated with uterine contraction.

研究分野：産婦人科学・周産期医学

キーワード：酸化ストレス 母体ストレス 子宮筋 子宮収縮 サイトカイン 嗅覚

1. 研究開始当初の背景

子宮収縮は妊娠維持機構である『胎児が胎外生活可能になる妊娠末期まで子宮内で発育・成熟するために子宮は各種の刺激によって分娩が誘発されるのを防止して子宮を静止状態に保つ』機構と陣痛発来(子宮収縮)機構である『適切な時期が来ると効率的な子宮収縮能を獲得して子宮収縮を引き起こし、分娩に至らしめる』機構の2つのバランスで制御されている。この制御の破綻によって陣痛発来機構が優位になると早産が引き起こされ、逆に妊娠維持機構が優位になると過期妊娠となる。陣痛発来を制御する機序としてプロゲステロン消退、Oxytocin、Prostaglandin (PG)、胎児下垂体-副腎皮質賦活などが挙げられ、これらが複雑に連関している。子宮内感染に伴う自然早産あるいは妊娠高血圧症候群における子宮収縮の惹起は良く知られたことであるが、こうした際の子宮収縮制御機構に関しては十分に解明されていないことも多い。喫煙、低酸素、酸化ストレス、内分泌ストレスなどの様々なストレス要因が母体に加わり、その破綻によって早産、妊娠高血圧症候群などの様々な産科異常を引き起こされる。周産期医療の進歩によって低出生体重児の救命率や予後は改善されているが、依然としてこれら産科異常における周産期予後や母体予後には一層の改善の余地が残されている。

妊娠の成立過程から分娩に至るまで胎児成分である絨毛組織と母体組織である脱落膜・子宮筋層との連関が妊娠の維持にとって重要である。妊娠中において胎児、羊水、絨毛膜、脱落膜、子宮筋は一定の定常状態にあり、胎児・絨毛膜・脱落膜・子宮筋は免疫担当細胞の活性化や細菌などの直接傷害による一定レベルまでの酸化ストレスや低酸素などのストレスに対しては子宮収縮を来たすことなく制御可能であると考えられる。切迫早産や妊娠高血圧症候群において胎盤・脱落膜における酸化ストレス・制御系および免疫系機能不全になると子宮収縮を引き起こすことが推測され、その病態解明と治療・予防のためには臨床領域と研究モデルを用いた解析を行う必要がある。

一方、本邦における少子化が急速に進行し、分娩数は減少しているにもかかわらず、早産児や低体重出生児数は増加し、ハイリスク妊娠は増え続けている。妊娠中の体重増加、体型の変化、浮腫など内分泌学的・身体的に大きなストレスを受け、その結果として大きなストレス反応を起こしていることが知られている。さらに分娩後は胎盤娩出に伴う女性ホルモンレベルの急激な減少、循環血液量の変化などの身体的ストレスと思い通りにならない育児などのための精神的ストレスから、ストレスレベルがダイナミ

ックに変化している。こうした、内分泌ストレス応答反応の子宮収縮ならびに母体の様々な健康度に及ぼす検討は極めて少ない。

2. 研究の目的

子宮収縮は妊娠維持機構と陣痛発来機構の2つのバランスで制御されており、この破綻によって早産や過期産などの異常が引き起こされる。これらの機構の制御には複数の因子が関与するとされている。母体-胎児間の免疫担当細胞による免疫因子、酸化ストレス因子、母体の内分泌的因子とくにストレス因子の子宮収縮、母体予後との関連について検討し、これらが子宮収縮にどのように関与するかを明らかとし、さらに子宮収縮制御・早産予防に結び付く方策を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 臨床検体の保存

川崎医科大学附属病院において患者同意のもと胎盤、卵膜組織、脱落膜および母体血、臍帯血を採取し保存する。また、帝王切開術および産後出血のために子宮摘出を行う場合に患者同意のもと帝王切開術の場合は子宮切開層の子宮筋、子宮摘出の場合は子宮体部の子宮筋を一部保存する。患者の周産期事象についても保存し、以後の検討に用いた。

(2) 母体血および臍帯血におけるサイトカイン量の網羅的解析

保存した血中のサイトカイン量を網羅的に測定した。

(3) 母体ストレス量の測定

母体ストレス量の定量化と妊娠異常、産褥異常との関連を検討する目的で唾液を専用キットであるサリペットを用いて採取保存する。唾液中のストレスマーカー(クロモグラニンA、コルチゾール、アミラーゼ)濃度について測定する。なお、測定にはELISA法を用いた。さらに主観的ストレス量(Visual Analog Scale)を測定する。ストレス量に五感とりわけ嗅覚の影響を検討するためにアロマによる影響を解析した。

(4) 質問表による情報収集

エジンバラ産後うつ問診票(EPDS)、赤ちゃんへの気持ち問診票、女性の性機能に関する問診票(SFQ28)、健康指標(GHQ28)を使用する。

(5) 酸化ストレスおよび抗酸化力の測定

母体血中および臍帯血中の抗酸化力(BAP)および酸化ストレス(d-ROM)について測定を行った。

(6) 胎盤組織における網羅的遺伝子発現解析

子宮収縮に関連する因子を見出す目的で胎盤組織における遺伝子発現を網羅的に施行した。

(7) 統計学的検討

統計学的解析は、統計解析ソフトSPSS(ver17.0)を用いて分析する。

4. 研究成果

(1) 嗅覚による母体ストレスの変化が確認され、アロマにより母体ストレス量が低下することが明らかとなった。嗅覚を介して視床下部-下垂体-副腎皮質を介してストレスを軽減させる効果が確認された。

(2) 母体ストレスと産褥性機能、GHQ と EPDS、EPDS と赤ちゃんへの気持ちとの間医に関連が認められ、分娩様式、子宮収縮の有無とも関連することが明らかとなった。

(3) 母体血中の酸化ストレスレベル (d-ROM) は子宮収縮、子宮内感染と関連することが確認された。一方、臍帯血中の酸化ストレスレベル (d-ROM) は子宮収縮、子宮内感染との関連は認められず、成人に比してそのレベルは低値であった。一方、母体の抗酸化力 (BAP) は子宮収縮、子宮内感染との関連は認められず、そのレベルは低値であった。一方、胎児側の抗酸化力 (BAP) は高いレベルにあった。

(4) 胎盤組織における 1200 余りの遺伝子発現を解析したところ、感染・子宮収縮に伴って発現量が増加する遺伝子群、発現量に変化のない遺伝子群および発現量の低下する遺伝子群に分類でき、それぞれの遺伝子産物が既知であるものについて解析した。

(5) 母体血および臍帯血中の網羅的サイトカイン測定により、IL-8、IL-17、TNF- α 、IL-23 が有意に子宮収縮と関連する因子として抽出された。

(6) 子宮筋採取に関しては患者の同意を取得することが難しく、細胞株を用いた解析を準備している。

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. Song M, Ishii H, Toda M, Tomimatsu T, Katsuyama H, Nakamura T, Nakai Y, Shimoya K. Association between sexual health and delivery mode. Sex Med. 2014 Dec;2(4):153-8. doi: 10.1002/sm2.46. 査読有
2. Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, Endo M, Shimoya K, Kimura T. Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes. Hypertens Res. 2014 Nov;37(11):989-92. doi: 10.1038/hr.2014.109. 査読有
3. Kaku S, Ushioda N, Ishii H, Murakami T, Takahashi K, Nakai Y, Shimoya K, Nakamura T. Timing of cisplatin administration for chemoradiotherapy in transgenic mice bearing lens tumors. Oncol Rep. 2014 Jul;32(1):16-22. doi:

10.3892/or.2014.3202. 査読有

4. 渡辺 洋子, 西崎 博子, 勝山 博信, 山根一和, 伏見 滋子, 富田 正文, 奥山 敏子, 秋山 祐治, 宮原 勅治, 下屋 浩一郎 血液中酸化ストレス度と酸化ストレス関連遺伝子多型および日常生活状況との関連 DNA 多型 (2188-3815)22 巻 1 号 Page203-206(2014.07) 査読有
5. 宋 美玄, 石井 浩志, 比奈 朋子, 石田剛, 中井 祐一郎, 戸田 雅裕, 下屋 浩一郎 妊産婦におけるアロマ吸入によるストレス軽減効果の検討 アロマセラピー学雑誌 (1346-3748)14 巻 1 号 Page52-57(2014.03) 査読有
6. 下屋 浩一郎 陣痛誘発と帝王切開を考える 熊本産科婦人科学会雑誌 (2186-5744)58 号 Page19-24(2014.03) 査読無
7. 下屋 浩一郎 改めて帝王切開術を振り返る 滋賀県産科婦人科雑誌 (2185-4580)5 巻 Page67-74(2013.12) 査読無
8. 秋山 祐治, 宮原 勅治, 勝山 博信, 山根一和, 日根野谷 一, 伏見 滋子, 富田 正文, 奥山 敏子, 渡辺 洋子, 関 明穂, 藤井 昌史, 下屋 浩一郎 ストレス関連遺伝子多型の表現型と適切な職場支援の関連 DNA 多型 (2188-3815)21 巻 Page253-255(2013.05) 査読有
9. 富松 拓治, 味村 和哉, 谷口 友基子, 金川 武司, 下屋 浩一郎, 木村 正 成熟児の asphyxia と cerebral palsy その疫学と予防 胎児脳循環からみた分娩管理胎児二酸化炭素分圧の重要性 周産期学シンポジウム (1342-0526)31 号 Page51-54(2013.09) 査読有
10. 郭 翔志, 石田 剛, 佐野 力哉, 張 良実, 前田 岳史, 富松 拓治, 中井 祐一郎, 高橋 健太郎, 村上 節, 下屋 浩一郎 分娩誘発の頸管熟化処置におけるフォーリーカテーテルの有用性と安全性についての検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 (1348-964X)49 巻 1 号 Page238-243(2013.05) 査読有

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 第 50 回日本周産期・新生児医学会 細胞周期制御因子のグリア細胞分化に及ぼす影響の解析-新生児脳障害の病態改善に向けて- 石田剛, 富松拓治, 羽間夕紀子, 杉原弥香, 佐野力哉, 宋美玄, 中井祐一郎, 塩田充, 下屋浩一郎 平成 26 年 7 月 15 日(千葉)セラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル
2. 第 66 回日本産科婦人科学会 脳形成時に神経前駆細胞が神経系細胞へ分化するメカニズムの解析 新生児脳障害の治療に向けて 石田剛, 富松拓治, 中井祐一郎, 中村隆文, 小曾戸陽一, 樋田一徳, 下屋浩一郎 平成 26 年 4 月 18 日

- (東京)東京国際フォーラム
3. 第 66 回日本産科婦人科学会 分娩時の諸要素が産後うつ・産褥の母子愛着・女性性機能に与える影響 宋美玄, 羽間夕紀子, 佐野力哉, 杉原弥香, 梅本雅彦, 村田卓也, 福家信二, 富松拓治, 中井祐一郎, 中村隆文, 塩田充, 下屋浩一郎 平成 26 年 4 月 18 日(東京)東京国際フォーラム
 4. 第 34 回日本妊娠高血圧学会 慢性高血圧合併妊娠における arterial stiffness 測定 の意義 富松拓治, 藤目美佳, 金山智子, 味村 和哉, 中井祐一郎, 下屋浩一郎, 木村正 平成 25 年 10 月 5 日(富山)富山国際会議場
 5. 第 4 回 川崎医科大学 学術集会 酸化ストレスによる子宮筋収縮制御に関する検討 下屋浩一郎, 中井祐一郎, 張良実, 石田剛 平成 25 年 8 月 3 日(岡山)川崎医科大学
 6. 第 49 回日本周産期・新生児医学会 周産期脳障害と感染の関連機序および予防の可能性についての検討 - 新生仔ラットモデルを用いて - 富松拓治, 味村和哉, 谷口友其子, 中井祐一郎, 下屋浩一郎, 木村正 平成 25 年 7 月 16 日(横浜)パシフィコ横浜
 7. 第 65 回日本産科婦人科婦学会 分娩時の諸要素が産後うつ・産褥の母子愛着・女性性機能に与える影響 宋美玄, 佐野力哉, 石田剛, 張良実, 福家信二, 前田岳史, 富松拓治, 中井祐一郎, 中村隆文, 三宅馨, 浦野晴美, 下屋浩一郎 平成 25 年 5 月 10 日(札幌)札幌市教育文化会館
 8. 第 212 回熊本産科婦人科学会 特別講演 陣痛誘発と帝王切開を考える 下屋浩一郎 平成 25 年 3 月 10 日(熊本)くまもと県民交流館パレア
 9. 日本 DNA 多型学会第 21 回学術集会 ストレス関連遺伝子多型の表現型と適切な職場支援の関連 秋山祐治, 宮原勅治, 勝山博信, 山根一和, 日根野谷一, 伏見滋子, 富田正文, 奥山敏子, 渡辺洋子, 関明穂, 藤井昌史, 下屋浩一郎 平成 24 年 10 月 8 日(京都)京都教育文化センター
 10. International Federation of Placenta Associations Meeting 2012 The maternal-to-fetal kinetic analysis of Fractalkine/CX3CL1 YS Chang, H Ishii, Y Nakai, T Ishida, S Fuke, T Maeda, T Nakamura, K Shimoya 18th September 2012(広島)広島国際会議場
 11. 第 3 回川崎医科大学学術集会 ヒト生殖・周産期領域における 6Ckine を中心としたリンパ球・NK 細胞・樹状細胞制御機構の解明 下屋浩一郎 平成 24 年 8 月 4 日(岡山)川崎医科大学

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下屋 浩一郎 (SHIMOYA KOICHIRO)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40291950

(2) 研究分担者

中井 祐一郎 (NAKAI YUICHIRO)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50271193

福家 信二 (FUKE SHINJI)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 50333696

張 良実 (CHANG YANG-SIL)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70565910

富松 拓治 (TAKUJI TOMIMATSU)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 30346209

村田 卓也 (TAKUYA MURATA)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 20714207