

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791734

研究課題名(和文)心疾患合併妊娠の管理医療の開発：抗プロラクチン療法のヒト臨床 - 動物基礎複合的研究

研究課題名(英文)The role of cleaved prolactin in pregnancy complicated with heart disease

研究代表者

神谷 千津子(Kamiya, Chizuko)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：10551301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、心疾患合併妊娠のヒト臨床およびモデル動物において、周産期血管障害性が知られている切断プロラクチンを柱とした病態生理の解明と治療有効性の検討を目的とした。

ヒト臨床研究では、心疾患合併妊娠における切断プロラクチン値が、正常妊娠よりも妊娠～産後1カ月に有意に増加しており、母乳授乳群で産褥心血管合併症が多い傾向を認めた。抗プロラクチン療法施行患者において、大きな副作用を認めなかった。連携基礎研究では、マウス心臓重量/脛骨長が授乳期に最も重く、組織染色で切断プロラクチンが血管内と心筋細胞内、とくに毛細血管内に多く局在していた。

研究成果の概要(英文)：The aim of the study was to analyze the role of cleaved prolactin, known as an antiangiogenic agent, in pregnancy complicated with heart disease, by both clinical and basic research. The amount of cleaved prolactin during antepartum and postpartum was significantly increased in women with heart disease compared with those in the healthy controls. Postpartum women with heart disease who did breast feeding tended to experience a cardiovascular event more often than those who did not breast feed.

The cardiac weight of model mice was increased the most during lactation. Histological stain revealed that cleaved prolactin existed in both capillary vessels and cardiomyocytes.

研究分野：循環器内科

キーワード：循環器疾患 妊娠 プロラクチン

1. 研究開始当初の背景

少子高齢化が深刻化する中で、母子ともに安全な妊娠出産を実現する医療は極めて重要である。しかしながら、心疾患合併妊娠および周産期心筋症（心疾患既往の無い妊産褥婦に発症する二次性心筋症）は、循環器科と産科にまたがる疾患であるため、医療は遅れている。この問題を解決するため、本研究代表者らは、国立循環器病研究センターにおいて循環器科と産科の複合的臨床チームによる臨床診療を行い、かつ、疾患モデル動物等を用いた共同基礎研究によって、病態解明およびヒト臨床に繋がる治療法開発を進めてきた。その結果、周産期心筋症については、わが国初の全国調査研究によって臨床実体を明らかとし、さらに周産期心筋症モデルマウス(ANP・BNPの共通受容体 Guanylyl Cyclase-A 欠損マウス)研究では、妊娠授乳期の心拡大と心機能低下が母乳分泌により惹起されることが判明した。

未だ原因不明の周産期心筋症であるが、乳汁分泌ホルモンであるプロラクチン(23kD)が、体内で酵素活性を受けて切断化されること、その切断プロラクチン(16kD)が antiangiogenic 作用を持ち、心筋症の一因と考えられること、抗プロラクチン療法によって心筋症の発症が抑制されること、などの報告が相次いでいる。

2. 研究の目的

本研究では、周産期心筋症とともに、母児にとって同様に危険で、かつ患者数が100倍多い、心疾患合併妊娠と切断プロラクチンの関係について取り組む。これまでの報告では、心筋内活性酸素の増加に伴い、プロラクチン切断酵素が活性化することが分かっている。周産期心筋症は妊娠出産を機に発症する心疾患、心疾患合併妊娠は妊娠以前より併存する心疾患と、両者には相

違点があるが、すでに心疾患では心筋内活性酸素が増加していることが知られているため、切断プロラクチンも産生されている可能性が高い。本研究では、これを基として、心疾患合併妊娠のヒト臨床データおよびモデル動物によって、切断プロラクチンを柱とした病態生理を解明し、さらに抗プロラクチン療法（プロモクリプチン療法）の有効性を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 心疾患合併妊娠患者におけるプロラクチン作用の解明（ヒト臨床データ）

国立循環器病研究センターにおける心疾患合併妊娠症例において、分娩前、分娩後、産褥1ヶ月に、切断プロラクチンを含む各検査項目を測定し、心機能変化や心血管イベントの有無との関係について検討する。コントロールとして、正常妊娠女性についても測定する。

また、母乳授乳と産褥心血管合併症の関連についても検討を行う。

(2) 心疾患合併妊娠における、プロラクチン作用の解明と抗プロラクチン療法の安全性、有効性の検討（モデル動物）

心疾患モデルマウス、コントロールマウスをそれぞれ非妊娠と妊娠群に分け、活性酸素(oxLDL、MnSOD)、プロラクチン分解酵素(カテプシンD活性など)、プロラクチン/切断プロラクチン量を測定し、心機能を時系列的に定量評価する。妊娠マウスは妊娠前、分娩後、泌乳期終了後に、コントロールは月齢を前者と合わせて、各々心臓重量を計測、心臓組織標本作製し、線維化の程度を面積により定量化する。切断プロラクチン産生量と超音波上の心機能、線維化の程度を比較検討し、心疾患合併妊娠におけるその作用を解明する。

また、モデルマウスにおいて、抗プロラクチン療法を行い、その安全性を検討する

とともに、抗プロラクチン療法を行う群と行わない群の2群に分け、切断プロラクチン産生量と超音波上の心機能、組織線維化の程度を比較検討し、抗プロラクチン療法が心疾患合併妊娠産後の心機能変化にどのように影響するか、その効果を検討する。

4. 研究成果

(1) 心疾患合併妊娠患者におけるプロラクチン作用の解明(ヒト臨床データ)

心疾患合併妊娠 70 人、正常妊娠女性 9 人において切断プロラクチンをはじめとして、プロラクチン、カテコラミン 3 分画、BNP 測定などを行った。心疾患合併妊娠における切断プロラクチン値は、正常妊娠よりも妊娠中、産後 1 カ月に有意に増加していた(心疾患合併 vs 正常妊産褥婦: 妊娠中 3.8 vs 1.0 FU、産後 1 カ月 5.3 vs 1.8 FU)。また、循環負荷が最も大きい分娩直後(5 日以内)では、ほぼ同等であった(心疾患合併 vs 正常妊産褥婦: 2.9 vs 3.0 FU)。

以下、他のパラメータについての比較を羅列する。

心疾患 vs 正常妊産褥婦

プロラクチン

(妊娠前)	329 ± 156	313 ± 128
(分娩直後)	228 ± 142	373 ± 242
(産後 1 カ月)	96 ± 94	133 ± 135

BNP

(妊娠前)	64 ± 86	19 ± 21
(分娩直後)	83 ± 119	27 ± 20
(産後 1 カ月)	49 ± 49	10 ± 7

Cr

(妊娠前)	0.52 ± 0.09	0.49 ± 0.13
(分娩直後)	0.53 ± 0.11	0.53 ± 0.12
(産後 1 カ月)	0.59 ± 0.09	0.55 ± 0.09

アドレナリン

(妊娠前)	16 ± 9	10 ± 7
(分娩直後)	18 ± 13	18 ± 14
(産後 1 カ月)	39 ± 24	30 ± 16

ノルアドレナリン

(妊娠前)	193 ± 270	244 ± 153
(分娩直後)	197 ± 210	143 ± 70
(産後 1 カ月)	322 ± 152	241 ± 93

ドーパミン

(妊娠前)	12 ± 18	39 ± 45
(分娩直後)	8 ± 13	7 ± 4
(産後 1 カ月)	9 ± 5	10 ± 8

また、心疾患合併妊娠 57 例において、産褥期に心血管イベントを合併した症例は、母乳授乳を行った 43 例中 8 例であったのに対し、母乳授乳を行わなかった 14 例では 0 であった(p=0.18)。

(2) 心疾患合併妊娠における、プロラクチン作用の解明と抗プロラクチン療法の安全性、有効性の検討(モデル動物)

連携基礎研究では、マウス心臓重量/脛骨長が、未経妊 7.2mg/mm<分娩直後 8.8mg/mm<分娩 10 日後 9.9mg/mm と授乳期に最も重い結果であった。また、免疫組織染色により、切断プロラクチンが毛細血管>心筋細胞に局在していること、心筋組織の Western blot により、未経妊で検出されない切断プロラクチンが、分娩直後~分娩 10 日後に増加していることが明らかになった。一方、培養心筋細胞に切断プロラクチンを付加しても血管新生促進因子の抑制を認めず、心筋細胞のミトコンドリア活性にも無関係であった。よって、切断プロラクチンが心筋細胞よりも血管内皮細胞に作用している可能性が大きいと考えられた。

また、妊娠中の抗プロラクチン療法による、明らかな副作用は認められなかった。

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 11 件)

- 1) 神谷千津子「周産期(産褥)心筋症と診断マーカー 妊産婦死亡」産婦人科の実 61(9);1311-1318,2012 (査読無)

- 2) 神谷千津子「周産期心筋症を識る - 切断プロラクチンの役割 - 」Heart View 17 (3);84-88,2013 (査読無)
- 3) Kamiya C「(Editorial) Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction in Japan」Circulation Journal 77(3);606-607,2013 (査読無)
- 4) 神谷千津子「妊娠と心疾患」心エコー 14(3);254-263,2013 (査読無)
- 5) 神谷千津子「周産期心筋症を識る - 切断プロラクチンの役割 - 」Heart View 17 (3);84-88,2013 (査読無)
- 6) Miyoshi T, Kamiya C, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W「Safty and Efficary of implantable Cardioverter-Defibrillator During Pregnancy and After Delivery」Circulation Journal 77(5);1166-1170,2013 (査読有)
- 7) 神谷千津子、村島温子(企画)「妊娠に伴う循環器疾患」心臓;46(11),1420-1424,2014 (査読無)
- 8) 神谷千津子「妊産婦循環器疾患治療の注意点」循環器内科;75(2),165-171,2014 (査読無)
- 9) 神谷千津子、池田智明「産褥(周産期)心筋症」産婦人科の実際;63(2),233-239,2014 (査読無)
- 10) 神谷千津子「先天性心疾患の妊娠出産における周産期管理の問題点と対応：分娩方法、分娩時管理、産後管理」Heart View;17(9),2013 (査読無)
- 11) 神谷千津子「妊産婦循環器疾患治療の注意点」循環器内科;75(2),165-171,2014 (査読無)

〔学会発表〕(計 10 件)

- 1) 神谷千津子「周産期心筋症における心機能予後に影響する因子についての検討」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会 4/14/12 神戸
- 2) Chizuko Kamiya「Three Cases of “Suspected Peripartum Cardiomyopathy” Patients with Previous History of Heart Disease

Who Had Been Observed Normal Left Ventricular Function」The Second International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2012 年 5 月 ベルリン

- 3) 神谷千津子「Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy with and without Anti-prolactin Therapy: Progress Report of the Japanese Nationwide Prospective Survey」第 77 回日本循環器学会・学術集会 3 月/13 横浜
- 4) 神谷千津子「心疾患合併妊娠 ～国立循環器病研究センターの症例から～」第 7 回国立循環器病研究センター 周産期サマーセミナー 8.18/12
- 5) 神谷千津子 ミートザエキスパート演者「心疾患患者の妊娠出産の管理はどのようにするか」第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 3 月/14 東京
- 6) 神谷千津子 教育セッション 演者「妊娠中の心機能モニタリング」第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 3 月/14 東京
- 7) Chizuko Kamiya「Successful Aortic Replacements in Pregnant Women with Marfan Syndrome」The 3rd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2.22/14 Italia Venice
- 8) 神谷千津子、吉松 淳「成人先天性心疾患を持つ女性の妊娠・出産～診療体制の変遷と今後の課題～」第 60 回日本心臓病学会学術集会 9.20/13 熊本
- 9) 神谷千津子「周産期心筋症における抗プロラクチン療法の有効性についての研究：全国多施設前向き共同研究」第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会 5.11/13 北海道
- 10) 神谷千津子「周産期心筋症～最近の基礎・臨床研究の成果から～」第 18 回日本心不全学会学術集会 10.11/14 大阪

〔図書〕(計 3 件)

- 1) 高本眞一編、神谷千津子「心臓外科

Knack&Pitfalls 周産期(産褥性)心筋症による心不全」65-66,2012

- 2) 神谷千津子「Q38 周産期心筋症と診断されました。治療法と予後について解説してください」産科診療 Q&A 板倉敦夫編著 中外医学社 2015
- 3) 神谷千津子「心疾患患者の妊娠・出産の適応・管理」今日の治療指針 2015 医学書院

〔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
周産期心筋症.com
<http://周産期心筋症.com>
国立循環器病研究センターHP
妊娠・出産と心臓病
<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pamphlet/general/pamph45.html>
周産期心筋症
<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/peripartum-cardiomyopathy.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神谷 千津子 (Chizuko Kamiya)
独立行政法人国立循環器病研究センター
病院・医師
研究者番号：10551301

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

池田 智明 (Ikeda Tomoaki)

三重大学医学部 産科婦人科学教室
教授

研究者番号：80202894

石田 充代 (Michiyo Ishida)
明治大学農学部生命科学科生体
機構学研究室

特任講師

研究者番号：20445860