

令和 3 年 8 月 26 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16859

研究課題名（和文）メタボローム解析を用いた妊娠高血圧症候群の発症予測の検討

研究課題名（英文）Comprehensive metabolomic analysis of first-trimester serum identifies biomarkers of early-onset hypertensive disorder of pregnancy

研究代表者

経塚 標 (Kyozyuka, Hyo)

福島県立医科大学・医学部・助手

研究者番号：00644113

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）：妊娠高血圧症候群はその発症時期より早発型、遅発型に分類され、早発型HDPは特に重度な母児合併症と関連する。本研究は最終的に妊娠30週未満にHDPを発症した早発型HDP妊婦に対し、妊娠初期の代謝産物のメタボローム網羅的解析を行うことで、早発型HDPの病態解明または発症予知となるバイオマーカーの探索を目的とした。解析の結果、後に早発妊娠高血圧症候群を発症した妊婦は、妊娠初期血清においておけるMunic acid( $p=0.033$ )の有意な減少、N,N-Dimethylglycine ( $p=0.026$ )、S-Methylcysteine( $p=0.037$ )の有意な増加が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によりHDPの病態の解明や、確認されたバイオマーカーにより、早期予測することが可能となれば、Preconception careを含めたより早い段階で予防を含めた治療戦略をたてることが可能となり、周産期医学の発展に寄与するものと思われる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to identify the first-trimester maternal serum biomarkers for predicting early-onset HDP via a comprehensive metabolomic analysis. The study comprised 12 patients with early-onset HDP and 12 control subjects with healthy pregnancy whose medical background information was matched with that of the patients by propensity-score matching. Capillary electrophoresis and mass spectrometry-based quantitative analysis of charged metabolites were performed with the first-trimester maternal serum samples. Welch's t-test was used to analyse metabolite peak areas in the two groups. A total of 166 charged metabolites were identified. The peak area of N-dimethylglycine and S-methylcysteine was significantly higher in the first-trimester serum of patients with early-onset HDP than in the controls. Conversely, the peak area of munic acid was significantly decreased in the serum of patients with early-onset HDP.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧症候群

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムをはじめさまざまな生物種のゲノム解析結果が報告され、生命科学はポストゲノムといわれる次の段階に入っている。ポストゲノム研究は 1) ゲノムレベルの全遺伝子、2) それらの遺伝子が最初に細胞内で発現する形態である mRNA の総体、3) 2) によって生産されるタンパク質の総体の研究解明であり、これらの研究を行うための方法論の開発におおきな力がそそがれている。細胞活動の維持に必要な物質と化学エネルギーは代謝により生産され、これらの代謝物質は、遺伝子と酵素の発現量に基づいて生産される一方、代謝産物の変動が遺伝子発現を制御している事実が明らかになっている。これらの細胞機能を解明するには、遺伝子やタンパク質の発現のみならず、酵素タンパク質が生産する総代謝物質(メタボローム)を網羅的に測定し、遺伝子発現や酵素活性との関係を明確にする必要がある。それゆえ、メタボローム解析を行うことは代謝メカニズムの解明に役立つことが期待されているが、疾病診断や予後予測、治療効果などを推定する各種のバイオマーカーの探索、また培養細胞や遺伝子改変動物を用いた新規代謝経路の探索への応用も期待されている。これまで非常に困難といわれて代謝物質の網羅的測定だが、キャピラリー電気泳動-質量分析計(CE-MS)の開発により、主要な代謝産物のほとんどを占めるといわれるイオン性代謝物質の網羅的な定量分析が可能となった。CE-MS は代謝産物を物理的、化学的特性の相違によってキャピラリー内で電気泳動し、質量分析装置によって高感度かつ選択的に測定する方法である。

我々は今まで、CE-MS を用いたメタボローム解析により、非妊娠女性と正常妊娠女性での代謝特性の相違を検討してきたが、非妊娠群と妊娠群において 31 の代謝産物量の差を認め、妊娠における代謝特性の相違を証明してきた。

妊娠高血圧症候群(HDP: Hypertension Disorders of Pregnancy)は母児ともに重篤な合併症を引き起こす産科合併症である。しかしながらその発症機序は不明とされており、また早期発見の一助となるバイオマーカーも見出されてはいない。生体内代謝物質の総合的解析により、HDP 発症予知となるバイオマーカーの探索を行うことを目的とする。本研究から確認されたバイオマーカーにより、発症を早期予測することが可能となれば、より早い段階で予防を含めた治療戦略をたてることが可能となる。したがって本研究は新たな観点から周産期医学の発展に寄与し、社会的に大きな意味を持つものと思われる。

### 2. 研究の目的

HD はその発症時期より早発型、遅発型に分類され、特に早発型 HDP は特に重度な母児合併症と関連する。本研究は最終的に妊娠 30 週未満に発症した早発型 HDP 妊婦に対し、妊娠初期の代謝産物のメタボローム網羅的解析を行うことで、早発型 HDP の病態解明または発症予知となるバイオマーカーの探索を目的とした

### 3. 研究の方法

本研究は 2013 年 5 月にエコチル追加調査として環境省の承認を得た中、2013 年 6 月から開始している。

当研究では最終的に妊娠 30 週以前に HDP を発症した妊婦(Case)と正常の経過をたどり妊娠 37 週以降に分娩となった妊婦(Control)、それぞれ 12 例の妊娠初期の母体血清を解析に用いた。母体血清は環境省の承認を経て書面による Informed and consent を事前に得たエコチル調査協力妊婦約 5000 人から Case を抽出。また 5000 人の妊婦より Propensity score を用いて母体年齢、妊娠時母体身長体重、分娩歴、妊娠初期収縮期拡張期血圧、HbA1c 等の患者背景をマッチさせた Control 群 12 例を抽出した。その結果両群において類似した母体背景を有し、後に早発型 HDP を発症した妊婦 12 例とそれと同数の通常の経過となった妊婦の初期検体を 5000 人から 12 例選出したことになる。メタボロームの網羅的解析はキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析法を用い、得られた代謝物質のピーク面積値を相対面積値に変換し、両群における代謝産物の発現を比較した。

### 4. 研究成果

メタボローム解析の結果、166 (カチオン 108、アニオン 58) の代謝産物が同定された。代謝産物の HeatMap クラスタ分析、主成分分析では 2 群間に明確な代謝産物の傾向の相違は認めなかった。個々の代謝産物については、妊娠初期血清において Case における Mucic acid( $p=0.033$ )の有意な減少、N,N-Dimethylglycine ( $p=0.026$ ), S-Methylcysteine( $p=0.037$ )の有意な増加が認められた。今回発見された 2 群間における 3 種類の代謝産物量の差日常食事摂取内容を反映するものであり、HDP における新規バイオマーカーの発見や病態メカニズムのための活性代謝経路の発見の可能性というよりは、母体の日常の特定の栄養摂取内容の相違を反映していると考

えられた。これまで HDP に至る機序としては、母児間の免疫学的要素、遺伝的素因、酸化ストレス、炎症反応の亢進などさまざまな因子の関与が報告がされてきたが、今回の結果はそれらの発症要因以外にも、日常生活習慣における栄養摂取が関与することを示唆するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hyo Kyozyuka	4. 巻 17;10(1)
2. 論文標題 Comprehensive metabolomic analysis of first-trimester serum identifies biomarkers of early-onset hypertensive disorder of pregnancy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70974-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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 Kyozyuka Hyo, Murata Tsuyoshi, Yamaguchi Akiko, Fujimori Keiya
2. 発表標題 Comprehensive metabolic analysis for early-onset preeclampsia in the first trimester
3. 学会等名 第71回日本産婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 経塚標、加藤麻美、村田強志、山口明子、藤森敬也
2. 発表標題 早発妊娠高血圧症候群における妊娠初期血液代謝物質の網羅的解析
3. 学会等名 第42回日本産科婦人科栄養・代謝研究会
4. 発表年 2018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
---------	---------