

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659772

研究課題名(和文) 新しいラット脳性麻痺モデルを使った黄体ホルモンの脳障害回避効果の検証

研究課題名(英文) Progesterone prevents hypoxic-ischemic encephalopathy of neonatal rats

研究代表者

生水 真紀夫 (SHOZU, Makio)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30226302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：胎児期に低酸素-虚血負荷を加えて作成した脳障害モデルラットに、出生後プロゲステロゲンを投与しその効果を検討した。プロゲステロゲン投与により、運動能の改善と大脳皮質の神経細胞の増加を認めた。

研究成果の概要(英文)：To assess neuroprotective actions of progesterone on neonatal rats, an experimental model, in which hypoxic-ischemic insult was applied during late pregnancy, was administered with progesterone after birth and was evaluated in terms of neurological performance and histological changes. We found that some progesterone improved locomotor function and prevented histological brain damage.

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：脳性麻痺 黄体ホルモン ニューロステロイド ラットモデル

1. 研究開始当初の背景

胎児低酸素症は脳性小児麻痺 (CP) の原因のひとつであり、低酸素症の予防が分娩時の重要な課題となっている。一方で、胎児新生児期の脳には可塑性があり中枢神経損傷から回復する、あるいは損傷そのものを回避する力を有していると考えられ、この力を高めることも CP の発生予防につながる可能性がある。

そこで、申請者は黄体ホルモンに注目した。これは、以下の理由による。

(1) 中枢神経は、プロゲステロンとその多様な代謝物 (neurosteroid) を合成しており、これらは生理的調節のほか、神経保護に関与している。

(2) 成人では、プロゲステロンが神経外傷や虚血後の神経損傷の回避や回復に有効であることが示され、すでに第三相試験が始まっている。そのいくつかは、リクルートが終了し経過解析待ちの状況にある。

(3) 出生時は neurosteroid が一過性に上昇し、とくに新生児仮死児では上昇が長く続く。神経保護に関与している可能性がある。

(4) 黄体ホルモンは、妊娠中に大量に存在し、早産治療にも使われている。安全性に問題はない。プロゲステロン投与は、妊娠期間を延長して早産児の予後を改善させるが、胎児への作用もあるのかもしれない。

プロゲステロンとその代謝物は神経細胞保護作用やミエリン形成促進作用などを示すことが成人での研究で示されており、プロゲステロン受容体 (PR) の他プロゲステロンの膜型受容体 (mPR) や GABA 受容体などを介して、アポトーシスや炎症の抑制、酸化ストレスの軽減、神経興奮性の抑制などに働く。

2. 研究の目的

低酸素症によって発生する脳性小児麻痺は、低酸素イベントとこれに続く一連の脳損傷過程を経て病態が形成される。最近、中枢神経には黄体ホルモンとその代謝物を含む多くの神経ステロイドが存在すること、黄体ホルモン投与が外傷や虚血による脳損傷からの回復を早めることが明らかにされている。そこで、「低酸素症となった新生児に黄体ホルモンを投与する」ことでその後起こる脳損傷を予防・軽減できるとの仮説を立て、最近確立された新生仔ラット CP

モデルを用いてその治療効果を検証する。

黄体ホルモンは、CP のリスクのある早期産児などにもすでに投与されている薬剤であり、臨床応用に向けての研究へ展開させることができる。

3. 研究の方法

妊娠母ラット (E 18) の子宮動脈を一定時間駆血して、低酸素虚血負荷を加え、出生後に実験に使用した。投与時期と量を変えて黄体ホルモンを投与し、成熟後に運動機能評価を行った。さらに、出生後経時的に、脳組織の組織学的観察を行い、脳損傷予防効果を病理学的に検討した。

プロゲステロン代謝産物のうち神経保護作用を有する薬剤とこれを持たない薬剤とを投与して、作用機序を推定する。

4. 研究成果

出生後の黄体ホルモン投与により、運動機能の改善が認められた。偽薬および対照薬の投与によっては、運動機能の改善は認められなかった。組織学的観察により、黄体ホルモンは神経細胞数の増加やミエリン形成の促進などの作用を持っている可能性が示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

N. Kanogawa, T. Kanda, M. Ohtsuka, M. Nakamura, T. Miyamura, S. Yasui, M. Arai, H. Maruyama, K. Fujiwara, M. Shozu, S. Oda, M. Miyazaki, O. Yokosuka. Acute Liver Failure Occurring during the First Trimester of Pregnancy Successfully Treated with Living Donor Liver Transplantation. Case Rep Transplant 査読有、2013 309545

DOI: org/10.1155/2013/309545

T. Ogata, M. Shozu and M. Fukami. Aromatase excess syndrome as a model for genomic disorder: identification of molecular bases and phenotypic determinants. International Journal of Pediatric Endocrinology 2013 査読有; 2013(Suppl 1): O20

DOI:10.1186/1687-9856-2013-S1-O20

Miyauchi O, Iwase K, Itoh K, Kato M, Seki N, Braissant O, Bachmann C,

Shozu M, Sekiya S, Osada H, Takiguchi M. Efficient Subtractive Cloning of Genes Activated by Lipopolysaccharide and Interferon γ in Primary-Cultured Cortical Cells of Newborn Mice. PLoS One. 2013 Nov 11 査読有; 8(11):e79236

DOI:10.1371/journal.pone.0079236

Omoto A, Kurimoto C, Minagawa M, Shozu M. A case of fetal goiter that resolved spontaneously after birth. J Clin Endocrinol Metab Oct 2013 査読有; 98(10): 3910-3911.

DOI:org/10.1210/jc.2013-1066

Fukami M, Tsuchiya T, Vollach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Burger H, Simpson ER, Umezawa A, Shihara D, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T. Genomic Basis of Aromatase Excess Syndrome: Recombination-and Replication-Mediated

Rearrangements Leading to CYP19A1 Overexpression. J Clin Endocrinol Metab 2013 Sep 24 査読有; 98 (12) E2013-21.

DOI:10.1210/jc.2013-2520

Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Ogata T, Nagasaki K, Fukami M. Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Sep 18 査読有; 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print.

DOI:10.1111/cen.12329

Yamamoto N, Kinoshita T, Nohata N, Itesako T, Yoshino H, Enokida H, Nakagawa M, Shozu M, and Seki N. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion by targeting focal adhesion pathways in cervical squamous cell carcinoma. Intl J of Oncology 2013 May 査読有; 42(5): 1523-32.

DOI:10.3892/ijo.2013.1851

Tsuruoka N, Arima M, Yoshida N, Okada S, Sakamoto A, Hatano M, Satake H, Arguni E, Wang JY, Yang JH, Nishikura K, Sekiya S, Shozu M, Tokuhisa T. ADAR1 protein Induces Adenosine-targeted DNA Mutations in Senescent Bcl6 Gene-deficient Cells. J Biol Chem. 2013 Jan 11 査読有; 288(2) : 826-36

DOI:10.1074/jbc.M112.365718

Furuya M, Okuda M, Usui H, Takenouchi T, Kami D, Nozawa A, Shozu M, Umezawa, Takahashi T, Aok. Expression of Angiotensin II receptor-like 1 (APJ) in the Placentas of Pregnancy-Induced Hypertension. International Journal of Gynecological Pathology 2012 May 査読有; 31(3): 227-35

DOI: 10.1097/PGP.0b013e31823b6e71
生水真紀夫、碓井宏和. 【特集・不妊診療のすべて】総論 卵巣とアロマターゼ.産婦人科治療 2011 査読有; 102増刊; 52-60(466-474)

<http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=af2sftye/2011/0102s1/009&name=0466-0474j&UserID=133.82.251.161>

深見真紀、曾根田瞬、加藤芙弥子、花木啓一、神崎晋、大山建司、佐野友昭、西垣敏紀、稲垣朱実、高木博史、BinderGerhard、横谷進、堀川玲子、生水真紀夫、緒方勤. 遺伝性女性化乳房症 6 家系における疾患成立機序と臨床像の解明. 日本内分泌学会雑誌 査読有 2011; 87(Suppl): 94-97

〔学会発表〕(計 9 件)

佐藤明日香、尾本暁子、真田道夫、岡山潤、山地沙知、中田恵美里、井上万里子、田中宏一、長田久夫、生水真紀夫、岩倉英雄. 当院における水頭症を伴わない胎児脳室拡大症例 19 例の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 (2012 年 7 月 8 日~10 日、大宮)

生水真紀夫. ゲノム進化の謎に挑む: なぜ胎盤にアロマターゼが発現したか? 日本人類遺伝学会第 56 回大会・第 11 回東アジア人類遺伝学会 (2011 年 11 月 11 日、幕張)

生水真紀夫. 学術講演「エストロゲンに纏わる新しい知見 - アロマターゼがエストロゲンを合成する訳 -」. 第 5 回阪神婦人科・内分泌研究会 (2011 年 11 月 5 日、神戸)

生水真紀夫. エストロゲンと骨 - 思春期症例から. 富山県産婦人科医会学術研修会 (2011 年 10 月 13 日、富山)

生水真紀夫. 特別講演「女性の生涯とアロマターゼ遺伝子」. 第 11 回日本内分泌学会北海道地方会「女性医師専門医育成・再教育プロジェクト"JES We Can"企画セミナー」 (2011 年 10 月 1 日、江別)

生水真紀夫. Aromatase inhibitors による排卵誘発の展望. 第 29 回日本受

精着床学会総会・学術講演会(2011年9月10日、東京)

生水真紀夫. 胎盤のアロマターゼが性差発現に果たす役割についての個体発生・系統発生学的研究. 新学術領域研究「性差構築の分子基盤」第3回領域会議(2011年8月31日~9月2日、佐賀)

生水真紀夫. 教育講演「アロマターゼの活性とその調節」. 日本アンドロロジ学会第30回学術大会・第17回精子形成・精巢毒性研究会(2011年7月22日~23日、東京)

深見真紀、生水真紀夫、花木啓一、佐野友昭、西垣敏紀、稲垣朱実、高木博史、堀川玲子、神崎晋、大山建司、緒方勤. エストロゲンによる間脳下垂体性腺系抑制機構の解明 アロマターゼ過剰症男性患者18例の分子遺伝学のおよび臨床的解析. 第84回日本内分泌学会学術総会(2011年4月21日~23日、神戸)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/gyne/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生水 真紀夫 (SHOZU, Makio)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：30226302

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

尾本 暁子 (OMOTO, Akiko)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60375764