

令和元年5月16日現在

機関番号：13901

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H06754

研究課題名(和文) 妊娠高血圧腎症と将来の心血管障害発症との関連性～エピジェネティクスの観点より

研究課題名(英文) Preeclampsia on subsequent risk of cardiovascular and metabolic disease in mothers

研究代表者

牛田 貴文(Ushida, Takafumi)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90805152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧腎症は妊娠により血圧上昇、蛋白尿を来す疾患である。近年の疫学調査により、妊娠高血圧腎症を経験した女性は将来心血管障害やメタボリック症候群に2～4倍罹患しやすいことが明らかになってきた。我々は妊娠中の「異常炎症」がリスク上昇の原因ではないかと仮説を立て、動物モデルを用いて検証した。その結果、妊娠中の「異常炎症」が妊娠高血圧腎症を発症させ、さらに将来の心血管障害やメタボリック症候群のリスク上昇に影響を与えていることを明らかにした。これにより、妊娠中の母体炎症を制御することで、将来の疾患リスクを減少できる可能性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の心血管障害、糖尿病などのメタボリック症候群の罹患率は増加の一途をたどっており、全死因の約3割以上を占めると言われている。近年、妊娠高血圧腎症の既往が、これらの疾患の重要なリスク因子であることが分かってきたが、そのメカニズムは明らかになっていない。本研究により妊娠中の「異常炎症」が将来の疾患リスクを上昇させることが明らかになり、妊娠中に抗炎症薬などを使用し、母体炎症を制御することで妊娠高血圧腎症の治療ならびに将来の疾患リスクを軽減できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Preeclampsia is one of the pregnancy complications characterized by new-onset hypertension and proteinuria. Recent epidemiological researches have revealed that women experienced preeclampsia have 2-4 times increased risk of cardiovascular disease and metabolic disease in later life. We sought to demonstrate that the increased risks are due to maternal aberrant inflammation by using animal model. We found that abnormal inflammation during pregnancy developed preeclampsia and affected the risks of subsequent cardiovascular and metabolic diseases in mothers. Thus, these results suggested that anti-inflammatory agents such as TNF- might decrease these risks.

研究分野：産科

キーワード：妊娠高血圧腎症 心血管障害 メタボリック症候群 炎症 子宮内胎児発育不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia、以下 PE) は全妊娠の 3~7% に発症し、妊娠により血圧上昇、蛋白尿を来す疾患である。重症化すると痙攣、脳出血、腎不全、DIC などを来すことがあり、後進国では母体死亡の原因疾患となっている。しかしながら、現在治療法も確立されておらず、母体重症化の回避のためには、未熟児であっても妊娠終結を選択するしかなく、早産の主要な原因となっている。短期的には分娩後に症状は改善するが、長期的予後として将来心血管障害 (Cardio vascular disease、以下 CVD) や糖尿病などに 2~4 倍罹患しやすいことが近年の大規模な疫学調査で報告された。CVD や糖尿病の罹患率が増加の一途をたどっている現在、発症メカニズムの解明と共に、予防に関する新規管理法の開発は社会的な要請度が極めて高い課題となっている。

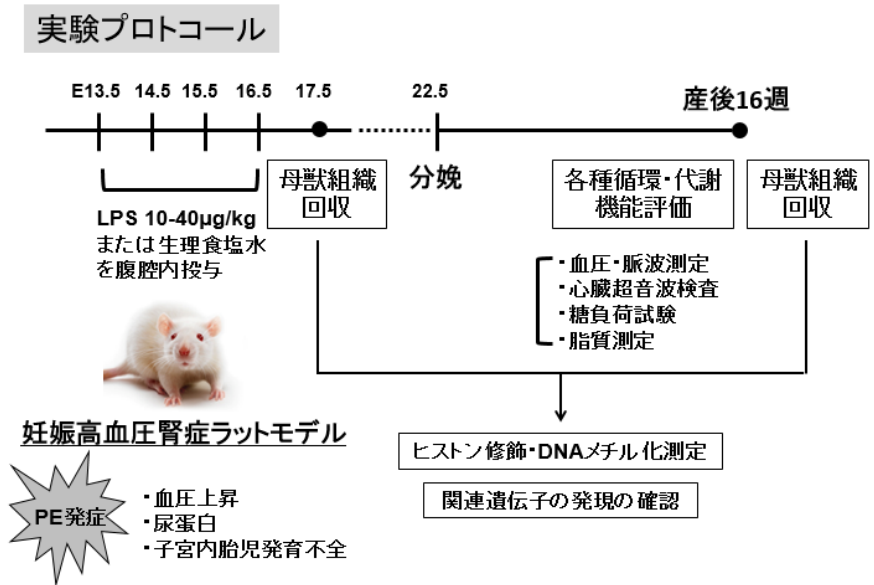
2. 研究の目的

PE の発症機序に関して、これまで妊娠初期の胎盤形成異常、酸化ストレス、母体炎症、免疫学的関与、遺伝的素因などとの関連性が指摘されてきた (*Nature reviews nephrology* 2014)。本研究では、PE の発症機序として母体炎症に着目し、母体炎症が将来の CVD 発症の原因となっているのではないかと仮説を立て、母体炎症によるエピジェネティクス変化の観点を含めて、PE 既往女性の CVD 発症のメカニズムの解明を目的とした。

3. 研究の方法

炎症誘発性妊娠高血圧腎症 (PE) モデルラット (引用文献) を用いて、妊娠中の母体異常炎症による産後 16 週における循環・代謝機能への影響を評価した。また、母体炎症により引き起こされるエピジェネティクス変化についてはヒストン修飾および DNA メチル化を測定した。

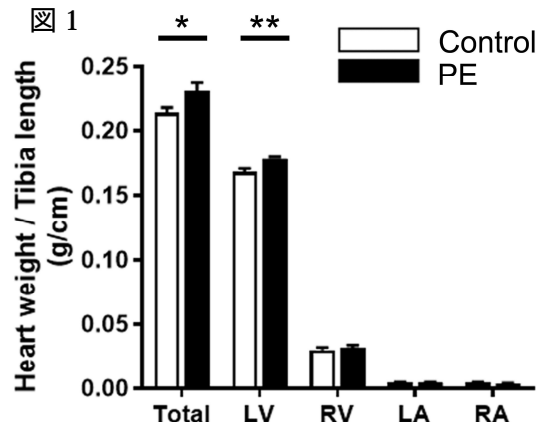
実験プロトコル、およびモデルの作成、評価項目、組織の回収スケジュールについては以下を参照。



4. 研究成果

(1) 正常 Control 群と比較して PE 群では産後 16 週において、心重量が有意に増大した。特に左心室重量が増大していることが明らかになった (図 1)。

なお、産後 16 週における、血圧 (収縮期/拡張期)、脈波伝播速度、心臓超音波検査による Ejection Fraction (%)、Fractional shortening (%) においては、2 群間で有意差は認められなかった。



(2) 産後 16 週において左心室肥大を認めた心肥大関連因子 (Gata4, Gata6, Ep300, Mef2c) を mRNA レベルで評価したが、control 群と PE 群で差を認めなかった (図 2-1)。しかし、妊娠 17.5 日目に同様に心肥大関連因子を測定したところ、Ep300、Mef2c において PE 群で有意に上昇を認めた (図 2-2)。このことより、産後しばらくして左室肥大が完成した時点で、これらの因子が down regulation したことが推測された。

なお、左心室の組織学的評価として HE 染色、Masson's trichrome 染色、Sirius red 染色を行い (図 2-3)、左室心筋線維およびコラーゲン沈着の評価を行ったが、2 群間で有意差は認めなかった (図 2-4)。

図 2-1

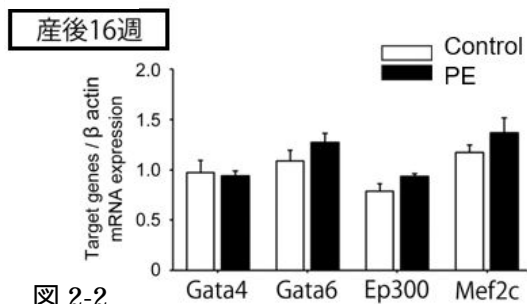


図 2-2

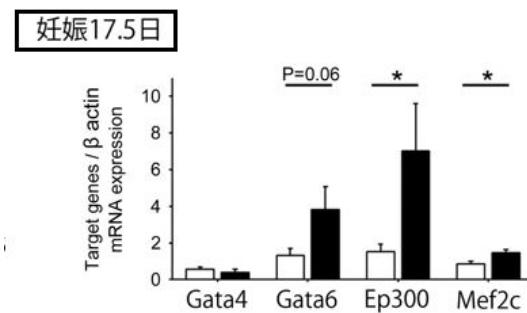


図 2-3

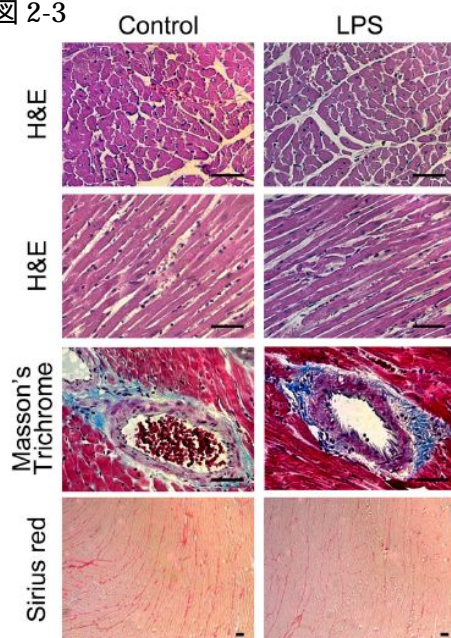
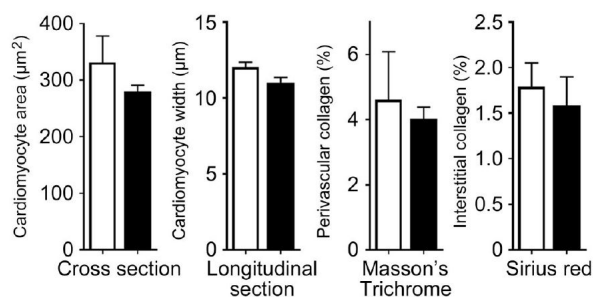


図 2-4



(3) 産後 16 週において脂質、糖代謝機能を評価した。Control 群と比較して PE 群で有意に TC および LDL の上昇を認めた (図 3-1)。しかしながら、糖負荷試験では 2 群間で有意差を認めなかった (図 3-2)。

図 3-1

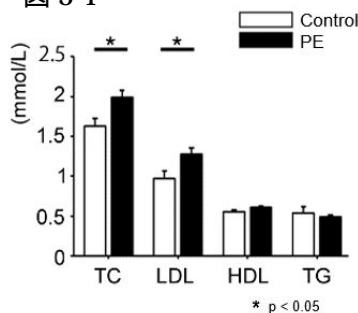
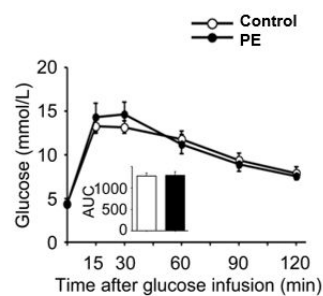
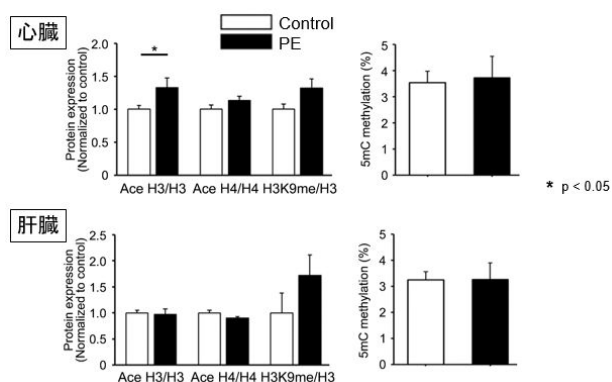


図 3-2



(4) 産後 16 週での心臓、肝臓のヒストン修飾、DNA メチル化修飾評価を行った。心臓においては、PE 群でアセチル化 H3 の有意な上昇を認めた。しかしながら、DNA メチル化には変化を認めなかった。肝臓においては、ヒストン修飾、DNA メチル化の有意な変化は認めなかった (図 4)。

図 4



以上の結果より、PE モデルラットは産後 16 週において、左心室肥大、コレステロール上昇 (TC, LDL) を認め、妊娠中の母体異常炎症が将来の CVD 発症のリスク因子となりうることが明らかになった。心肥大に関しては、心肥大関連因子 (Ep300、Mef2c) は産後 16 週においてすでに down regulation されていたが、妊娠 17.5 日に上昇している所見を認めており、母体炎症が関連している可能性が示唆された。心臓におけるアセチル化 H3 の有意な上昇に関しては、将来の CVD の発症リスク上昇に関連するかどうかについてはさらなる研究が必要とされる。

また、これらの結果より、妊娠中に抗炎症作用を持つ TNF- 阻害薬などを使用することで、将来の CVD 発症を予防できる可能性が示唆された。

< 引用文献 >

Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, Macdonald-Goodfellow S, Adams MA, Graham CH, Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. J Exp Med. 2014 Jan 13;211(1):165-79

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

牛田貴文、森山佳則、今井健史、中野知子、小谷友美、吉川史隆 妊娠高血圧腎症自体が将来の心血管障害やメタボリック症候群の発症の原因となりうるか～動物モデル、プロテオーム解析を用いて検討～ 第 70 回日本産科婦人科学術集会 2018 年

牛田貴文、森山佳則、今井健史、中野知子、小谷友美、吉川史隆、城所博之、早川昌弘 妊娠高血圧症候群を発症した母から生まれた児の将来の心血管障害、メタボリック症候群の発症リスク～DOHaD 仮説の検証とエピジェネティクスの関与の可能性～ 第 39 回妊娠高血圧学会 2018 年

牛田貴文、小谷友美、吉川史隆 妊娠高血圧腎症ラットモデルにおける産後の長期的な循環・代謝機能およびエピジェネティクスへの影響の検討 第 38 回妊娠高血圧学会 2017 年

〔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 :

国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等 : なし

6 . 研究組織

(1) 研究分担者 なし

研究分担者氏名 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。