

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18637

研究課題名（和文）妊娠高血圧腎症妊婦から出生した児におけるDOHaD仮説の検証と早期介入への戦略

研究課題名（英文）Verification of DOHaD theory in the offspring born to mother with preeclampsia, and establishment of early intervention for long term consequences due to preeclampsia.

研究代表者

牛田 貴文（Ushida, Takafumi）

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：90805152

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧症候群を発症した母から生まれた児は将来心血管障害、糖尿病、神経学的後障害のリスクが高いことが知られている。本研究では妊娠高血圧腎症モデル動物を用いて、妊娠中の母体の「異常炎症」が児の将来の心血管障害・糖尿病の発症機序の一つであること、またそれが次世代へ影響しうることを明らかにした。また、新生児の頭部MRI画像を用いた様々な解析により、妊娠高血圧症候群による児の脳容積、脳障害スコア、脳代謝の変化などを評価し、長期的な神経学的後障害のメカニズム解明に寄与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧症候群を発症した母から生まれた児は、将来様々な疾患のリスクが高いことが知られている。本研究ではモデル動物を用いて、母体の「異常炎症」が児の将来の心血管障害・糖尿病の発症機序の一つであること、またそれが次世代へ影響しうることを明らかにした。本研究は、母体の「異常炎症」を抑える治療を行うことで、児の長期的な予後の改善につながる可能性を示唆している。また、新生児の頭部MRI画像を用いることで神経学的後障害のハイリスク児を早期に抽出することができる可能性がある。これらの観点から、本研究により周産期・新生児医療における重要な知見が得られたと考える。

研究成果の概要（英文）：Growing evidence demonstrated that offspring born from mothers with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) have increased risk for various complications such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, and neurodevelopmental disorders. In this study, we demonstrated that abnormal maternal inflammation can contribute to increased risk of cardiovascular disease and metabolic disease in the offspring, and that the effects of inflammation may cross generations.

In addition, we evaluated the alterations of brain volume, brain injury score, and metabolism attributed to intrauterine exposure to HDP in very preterm infants. Our study contributed to the elucidation of mechanism of neurodevelopmental disorders.

研究分野：産婦人科学

キーワード：妊娠高血圧腎症 DOHaD 早産児 脳障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (Hypertensive disorders of pregnancy、以下 HDP) は全妊娠の 5~10%に発症し、妊娠により血圧上昇、蛋白尿を来す疾患である。後進国などでは母体死亡の主要な原因疾患となっているにも関わらず、有効な治療法が確立されていない。早産の原因のうち 2~3 割は HDP と言われている。HDP の細分類の一つである妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia、以下 PE) の場合、子宮内胎児発育不全を合併することが多く、脳性麻痺や慢性肺疾患など児の長期予後に大きな影響を与える。そのため、発症機序の解明と共に、新規治療や児の予後改善に寄与する管理法の開発は社会的な要請度が極めて高い課題である。

また、近年の長期的な疫学調査では、PE を発症した母から出生した児は、心血管障害や糖尿病・高脂血症などのメタボリック症候群の発症リスクが上昇することが報告されている。これは胎生期の子宮内環境の悪化が将来の疾病リスクに関与するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説に起因することが推測される。同様に、PE を罹患した母から出生した児は、脳性麻痺や運動障害のみならず、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥多動性障害などの神経学的後障害のリスクが上昇することが報告されている。これまで子宮内の劣悪な環境 (低酸素、低栄養、高炎症性サイトカインなど) や子宮内胎児発育不全による短期的な新生児合併症の増加などが神経学的後障害の要因と推測されているが、その機序は十分には解明されていない。

2. 研究の目的

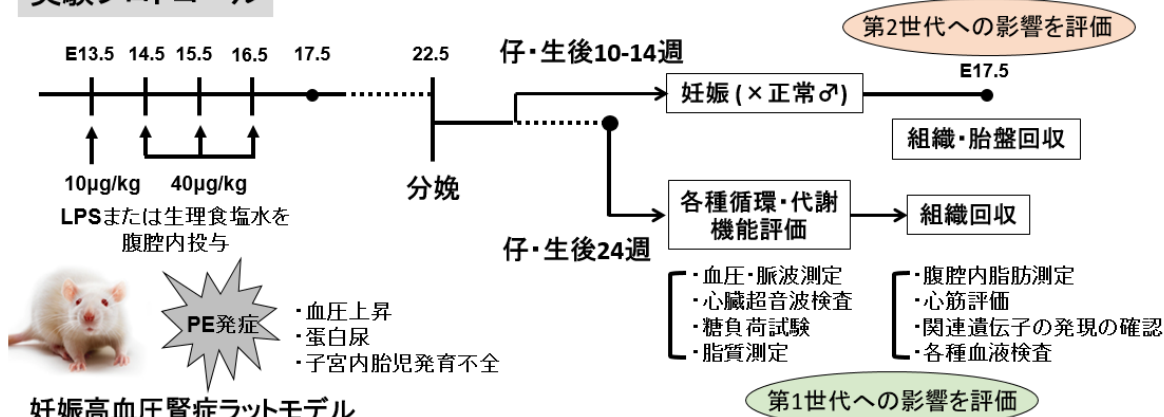
本研究では、PE の重要な発症機序の一つである母体異常炎症による胎内環境の悪化が、出生後の児の心血管障害やメタボリック症候群などの疾患発症リスクの上昇に関与するのではないかと仮説を立て、動物モデルを使って検証することを目的とした。また、HDP による児への神経学的影響については未だ議論が分かれることが多く、児の出生後の頭部 MRI 画像解析により HDP による児の神経学的後障害のメカニズム解明を目的とした。得られた知見をもとに、胎内治療や児への早期介入の可能性を探り、児の予後改善を目指す。

3. 研究の方法

(1) 炎症誘発性の妊娠高血圧腎症モデルラットによる DOHaD 仮説の検証

妊娠 13.5~16.5 日の Wistar ラットに LPS または生理食塩水を腹腔内投与し、炎症誘発性 PE モデルを作成する。生まれてきた仔が生後 24 週の時点で、各種循環・代謝機能評価を行い第 1 世代への影響を評価する。続いて、第 2 世代への影響を評価するために、生まれた仔 (雌) が生後 10~14 週の時点で正常な雄と交配させ、妊娠 17.5 日目における胎仔・胎盤の評価を行った。実験プロトコル、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。

実験プロトコル



妊娠高血圧腎症ラットモデル

(2) 新生児頭部 MRI 画像を用いた妊娠高血圧症候群による児の脳神経への影響に関する研究

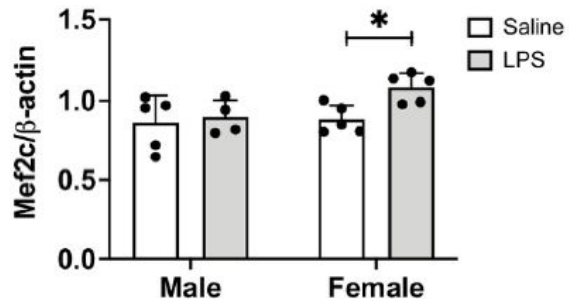
名古屋大学医学部附属病院で出生した在胎 34 週末満の早産児を対象として、NICU (新生児集中治療室) 退院前の修正在胎 40 週前後における先進的な頭部 MRI 画像解析 (脳容積解析、脳障害スコア評価、代謝解析など) を行い、母体の妊娠高血圧症候群 (HDP) による児の神経学的影響を解析した。本研究では Voxel Based Morphometry (VBM) という手法により脳全体の容積や局所的な容積変化を評価した。また 2 歳時の発達指数と関連があると報告されている kidokoro score を用いて脳障害スコアを評価した。最後に MR spectroscopy (MRS) という脳内の代謝物を非侵襲的に測定する手法を用いて、HDP を発症した母体から生まれた早産児における脳内代謝物の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) 炎症誘発性の妊娠高血圧腎症モデルラットによる DOHaD 仮説の検証

炎症誘発性の妊娠高血圧腎症モデルラットを作成し、生まれてきた仔の生後 24 週における循環器・代謝機能評価を行った。頸動脈と大腿動脈にカテーテルを挿入し、それぞれの動脈波を計測し、動脈圧と脈波伝播速度を測定した。心臓超音波検査により左室収縮能・拡張能を測定した。糖・脂質代謝機能においては、グルコース負荷試験、各種脂質測定、腹腔内の脂肪組織測定を施行した。妊娠高血圧腎症モデルラットから生まれた仔（第 1 世代）では、コントロールと比較し、平均血圧、脈波伝播速度、左室機能には変化を認めなかったが、雌のみに心筋における Mef2c（心筋の分化に関連）の mRNA レベルの発現上昇を認めた。

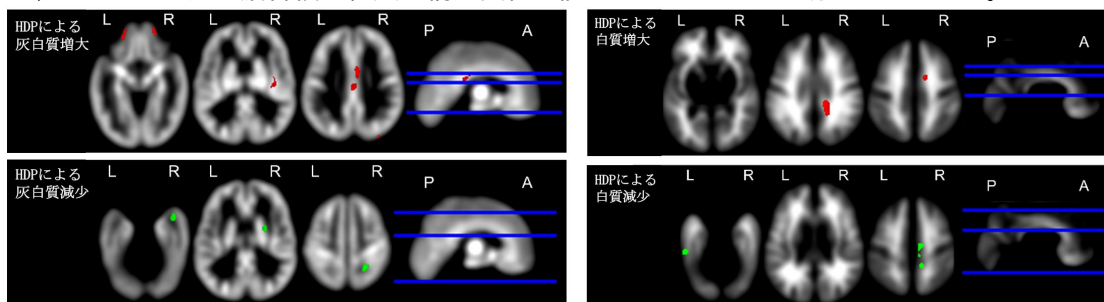
グルコース負荷試験では雄雌共に 15 分値で有意な血糖上昇を認め、さらに主として雄において腹腔内の脂肪組織の有意な増大を認めた。



続いて、第 2 世代への影響を評価するために、生まれた仔（雌）が生後 10~14 週の時点で正常な雄と交配させ、妊娠 17.5 日目における胎仔・胎盤の評価を行った。妊娠高血圧腎症モデルラットにおける胎仔は子宮内胎児発育不全を 31.7%認め、コントロール（10.0%）と比較して有意に上昇していた。また、胎盤における Glut1 発現の減少や CD68 陽性細胞の有意な増加を認めた。

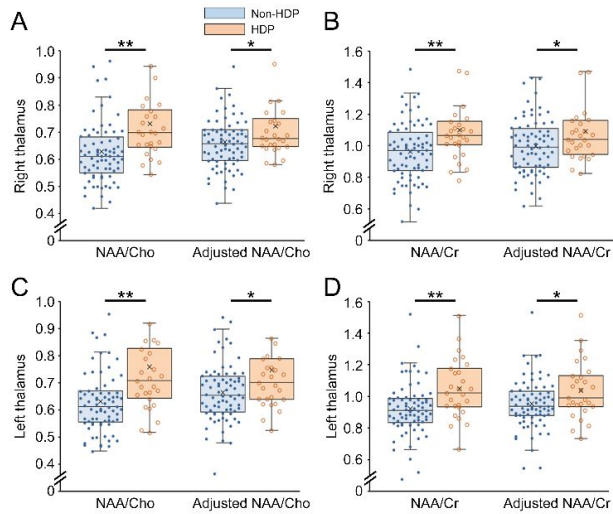
(2) 新生児頭部 MRI 画像を用いた妊娠高血圧症候群による児の脳神経への影響に関する研究

HDP を発症した母体から生まれた在胎 34 週未満の早産児 20 例、それ以外が要因の早産児 74 例を対象として、修正在胎 40 週の頭部 MRI 画像を用いて、Voxel Based Morphometry (VBM) という手法により脳全体の容積や局所的な容積変化を評価した。また 2 歳時の発達指数と関連があると報告されている kidokoro score を用いて MRI 画像における脳障害スコアを評価した。HDP の母から生まれた早産児は、脳容積（白質、灰白質）、脳障害スコアは、非 HDP の早産児と同等であった（白質、灰白質、脳障害スコア：HDP : 137 ± 13ml, 175 ± 24ml, 3.6、非 HDP : 142 ± 13ml, 172 ± 24ml, 4.1）。また局所的な灰白質および白質の変化は以下の図（赤、緑）で示された部位で認められたが、多変量解析および多重比較補正後には有意な領域は認めなかった。本検討により、HDP による児の脳容積や粗大な構造変化は認められないことが明らかになった。



続いて、MR spectroscopy という脳内の代謝物を非侵襲的に測定する手法を用いて、HDP を発症した母体から生まれた早産児における脳内代謝物の変化を検討した。HDP による早産児 27 例、非 HDP 児の早産児 77 例を対象として、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、視床、基底核の計 10 カ所における NAA/Cho、NAA/Cr、Cho/Cr を測定した。測定値を MRI 撮影週数、性別で補正後も、HDP の母体から生まれた児は、両側視床のみに NAA/Cr および NAA/Cho の有意な上昇を認めた。

既報からは視床における NAA/Cho の低下が 1.5 歳の発達指数の低下に関連があるとの報告があり、今回 NAA/Cho の上昇は、HDP が児の脳を保護的に作用する可能性や、HDP 児と比較して非 HDP 児においてより強い脳障害を来している可能性を示唆している。



本研究では、炎症誘発性の妊娠高血圧腎症モデルラットから生まれた仔の生後 24 週における、循環・代謝機能評価を行い、胎内で PE の暴露を受けることにより児は将来的に心血管障害および糖質・脂質代謝異常を来すことを実験的に明らかにし、DOHaD 仮説の検証を行った。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、将来の心血管障害やメタボリック症候群の発症を予防できる可能性が示唆された。また今後、新生児頭部 MRI 画像を用いた他のニューロイメージング技術（神経線維の走行や白質統合性を画像化する拡散テンソル画像、脳機能活動を画像化する fMRI など）を用いることで、HDP による児の神経学的後障害のメカニズム解明にさらなる貢献ができる可能性がある。将来的にはこれらの知見により、神経学的ハイリスク児の抽出が可能になる場合、早期介入による先制医療が実現できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Cotechini Tiziana, Protopapas Nicole, Atallah Aline, Collyer Charlotte, Toews Alexa J., Macdonald-Goodfellow Shannyn K., Tse M. Yat, Winn Louise M., Pang Stephen C., Adams Michael A., Othman Maha, Kotani Tomomi, Kajiyama Hiroaki, Graham Charles H. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Aberrant inflammation in rat pregnancy leads to cardiometabolic alterations in their offspring and intrauterine growth restriction in the F2 generation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Developmental Origins of Health and Disease | 6. 最初と最後の頁 1~13 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S2040174422000265 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Katsuki Satoru, Ushida Takafumi, Kidokoro Hiroyuki, Nakamura Noriyuki, Iitani Yukako, Fuma Kazuya, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Sato Yoshiaki, Hayakawa Masahiro, Natsume Jun, Kajiyama Hiroaki, Kotani Tomomi | 4. 巻 163 |
| 2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy and alterations in brain metabolites in preterm infants: A multi-voxel proton MR spectroscopy study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Early Human Development | 6. 最初と最後の頁 105479 ~ 105479 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2021.105479 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Kotani Tomomi, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Iitani Yukako, Nakamura Noriyuki, Moriyama Yoshinori, Yoshida Shigeru, Yamashita Mamoru, Kajiyama Hiroaki | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Prevalence and risk factors of labor-onset hypertension: A multicenter study in Japan | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pregnancy Hypertension | 6. 最初と最後の頁 48 ~ 53 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pregphy.2021.08.118 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Kidokoro Hiroyuki, Nakamura Noriyuki, Katsuki Satoru, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Moriyama Yoshinori, Sato Yoshiaki, Hayakawa Masahiro, Natsume Jun, Kajiyama Hiroaki, Kotani Tomomi | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Impact of maternal hypertensive disorders of pregnancy on brain volumes at term-equivalent age in preterm infants: A voxel-based morphometry study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pregnancy Hypertension | 6. 最初と最後の頁 143 ~ 149 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pregphy.2021.06.003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Kotani Tomomi, Moriyama Yoshinori, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Kinoshita Fumie, Nakamura Noriyuki, Iitani Yukako, Yoshida Shigeru, Yamashita Mamoru, Kajiyama Hiroaki | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Platelet counts during normal pregnancies and pregnancies complicated with hypertensive disorders | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pregnancy Hypertension | 6. 最初と最後の頁 73 ~ 78 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preghy.2021.02.013 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Kotani Tomomi, Moriyama Yoshinori, Hindmarch Charles C T, Cotechini Tiziana, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Kajiyama Hiroaki, Graham Charles H. | 4. 巻 161 |
| 2. 論文標題 Postpartum alterations following inflammation in rat pregnancy: a discovery proteomic analysis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Reproduction | 6. 最初と最後の頁 513 ~ 522 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-20-0388 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Nakamura Noriyuki, for the Neonatal Research Network of Japan, Ushida Takafumi, Nakatochi Masahiro, Kobayashi Yumiko, Moriyama Yoshinori, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Hayakawa Masahiro, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka, Kotani Tomomi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Mortality and neurological outcomes in extremely and very preterm infants born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy | 5. 発行年 2021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/s41598-021-81292-7 | 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 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Ushida Takafumi, Kotani Tomomi, Kinoshita Fumie, Imai Kenji, Nakano-Kobayashi Tomoko, Nakamura Noriyuki, Moriyama Yoshinori, Yoshida Shigeru, Yamashita Mamoru, Kajiyama Hiroaki | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Maternal low birth weight and hypertensive disorders of pregnancy | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pregnancy Hypertension | 6. 最初と最後の頁 5 ~ 10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preghy.2020.10.010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 牛田貴文 |
| 2. 発表標題 妊娠高血圧症候群を発症した母から生まれた早産児における、修正満期MRIによる脳容積および脳障害スコアの検討 |
| 3. 学会等名 日本産婦人科学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村紀友喜、牛田貴文 |
| 2. 発表標題 母体妊娠高血圧症候群が児の神経学的予後に与える影響 |
| 3. 学会等名 第40回妊娠高血圧学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 牛田貴文 |
| 2. 発表標題 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る |
| 3. 学会等名 第43回日本女性 栄養・代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takafumi Ushida |
| 2. 発表標題 Intrauterine exposure to hypertensive disorders of pregnancy and postnatal growth in extremely and very preterm infants |
| 3. 学会等名 The 22th World Congress of ISSHP (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Satoru Katsuki, Takafumi Ushida |
| 2. 発表標題 Hypertensive disorders of pregnancy and alterations in brain metabolites in preterm infants: a multi-voxel proton MR spectroscopy study |
| 3. 学会等名 The 22th World Congress of ISSHP (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|------------------|-----------------|
| 1. 著者名 牛田貴文 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 診断と治療社 | 5. 総ページ数 6 |
| 3. 書名 産科と婦人科 | |

〔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 |
|-------|--|---------------------------------|----|
| 研究協力者 | 城所 博之 (Kidokoro Hiroyuki) (20647466) | 名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901) | |
| 研究協力者 | 早川 昌弘 (Hayakawa Masahiro) (40343206) | 名古屋大学・医学部附属病院・教授 (13901) | |

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 |
|---------|---------|

| | | | | |
|-----|----------------------|--|--|--|
| カナダ | Queen ' s University | | | |
|-----|----------------------|--|--|--|