

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09613

研究課題名（和文）妊娠高血圧症候群の治療方法の開発：プラバスタチンの使用に向けて

研究課題名（英文）Exploit of therapy for preeclampsia: pravastatin

研究代表者

熊澤 恵一（Kumasawa, Keiichi）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90444546

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）：我々は妊娠高血圧症候群の予防法夫雄としてスタチンに注目をして研究してきた。本研究ではプラバスタチンを妊娠高血圧症候群の予防のために用いる際に、容量、投与期間などに関する基礎実験を行うことを目的とした。プラバスタチンの臨床応用に向けた基礎実験として、ヒト胎盤から採取した cytotrophoblast、また絨毛細胞由来細胞株を用いてプラバスタチン濃度による抗妊娠高血圧症候群の効果を精査した。その結果、低濃度でも妊娠高血圧症候群発症に関連の深いsFlt-1産生及び上清中のタンパク濃度を減らすことを解明した。これはプラバスタチンを人への臨床に用いる際に低用量を試みる根拠となるデータとなり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧症候群は母児の生命を脅かす。しかし適切な予防方法がない。現在、プラバスタチンは妊娠高血圧症候群の予防薬として期待されており、様々な臨床研究が行われ、効果が報告されてきたが、その投与量、開始時期に関する検討は不十分である。今回、プラバスタチンが低用量でも妊娠高血圧症候群の予防効果があることを細胞実験で検討、示した。低用量の投薬で効果が得られるならば、妊娠中の投与を考慮しやすい。

研究成果の概要（英文）：We have focused our research on statins as a preventive agent for Hypertensive disorders of pregnancy (HDP). The purpose of this study was to conduct basic experiments on the use of pravastatin for the prevention of HDP, including the vdose and duration of administration. As a basic experiment for the clinical application of pravastatin, we examined the effect of pravastatin concentration on anti- using cytotrophoblast from human placenta and trophoblast-derived cell lines. The results showed that even low concentrations of pravastatin reduced sFlt-1 production and protein levels in the supernatant, which are closely related to the development of gestational hypertension. This data may provide a rationale for trying lower doses of pravastatin when it is used clinically in humans.

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：産婦人科

キーワード：妊娠高血圧症候群 妊娠高血圧腎症 プラバスタチン sFlt-1 PIGF

1. 研究開始当初の背景

現在の日本は出生率の低下に伴う少子高齢化により、国家的危機を迎つつあると言っても過言ではない。このような現状の中で、全ての分娩がいかに安全に取り扱われ、いかに健康な児を出生させるかという難題に取り組むことが、我々産婦人科医に課せられた使命である。妊娠に伴う合併症は多岐にわたる。その中でも妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP) は「妊娠中に高血圧を合併したもの」と定義され、全妊婦の5~10%が発症する高頻度の産科合併症である。しかも重症化すれば、脳内出血、常位胎盤早期剥離などで母児の生命を脅かす。また、低医療資源国では重症化により未だに最大の妊産婦死亡原因である。さらに、HDPは、ヒポクラテスの著書にも記載がある古くから注目されてきた疾患ではあるが、現在においても根本的治療は妊娠の終了しかなく、早産を増やすことにつながり、周産期医療における最も深刻な問題の一つである。さらにHDP合併妊婦は5~10年後には約50%が脳・心血管疾患になり、分娩後も母体に悪影響を与える。近年になり低用量アスピリン(LDA)による予防効果が報告され(Rolnik, DL. et al, NEJM 2017)だが、LDA単独ではHDPの罹患率は約10%しか減らしていない。従って更なる治療方法、予防方法が必要となる。一方、我々はHDPの基礎的研究を行い、プラバスタチンに発症予防効果があることを示した。その後、プラバスタチン内服が妊娠中でも安全である報告も大規模のコホート研究を含め集積している。さらに海外においてハイリスク群の少人数を対象とした投与で予防効果が報告され、近い将来のHDPの予防薬として期待されている。しかし投与量の減量、投与期間の短縮は検討がされていない。薬剤投与期間が長く、妊婦であることからHDP予防可能な範囲で内服は短期間であることが望ましい。

2. 研究の目的

妊娠高血圧症候群は母児の生命を脅かす。しかし適切な予防方法がない。現在、プラバスタチンは妊娠高血圧症候群の予防効果が期待されているが、その使用方法(量、期間)などに関しては十分わかっていない。しかし、妊娠中の投与であるため、ヒトへの投与はできるだけ少ない方が良いと考えられるが、現在まで、この観点からなされた研究は無かった。本研究では細胞実験により、投与量との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

細胞実験には1)ヒト栄養芽細胞誘導細胞、2)ヒト胎盤初代継代細胞を用いた。

1)はヒトの妊娠高血圧症候群の研究でよく用いられる株であり、2)はヒトの分娩時に胎盤より得られたものであり、細胞実験の効果からヒトでの結果を予想しやすい。

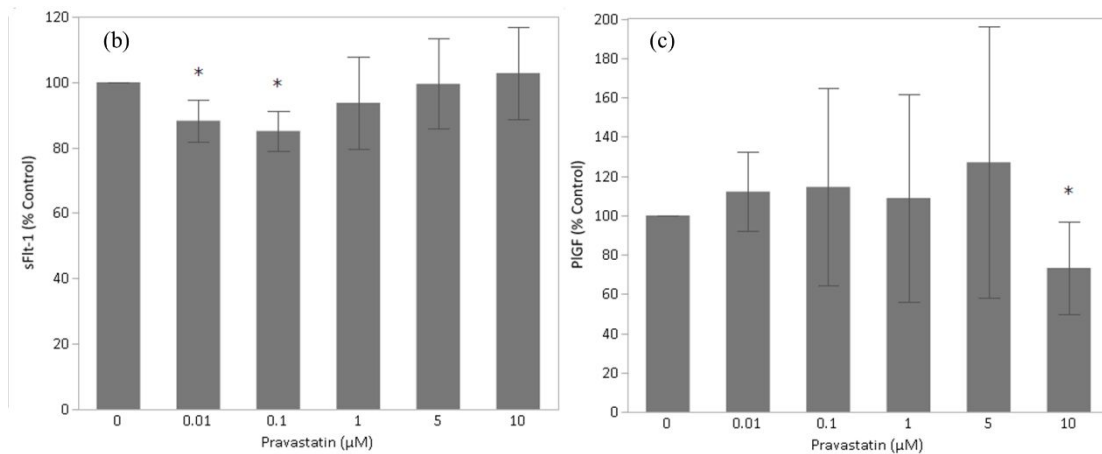
プラバスタチンの量を様々に振りながら、2種類の細胞種に対する血管新生関連物質を評価し、プラバスタチンの至適濃度を検索した。本研究で用いたプラバスタチン濃度は、今まで報告されてる濃度の中では極めて低濃度で試みている。さらに妊娠高血圧症候群の原因ともいえる胎盤形成時に絨毛成分が子宮筋層内に浸潤に飽和すると思われる絨毛膜細胞の増殖に

4. 研究成果

我々は妊娠高血圧症候群の予防法夫雄としてスタチンに注目をして研究してきた。本研究ではプラバスタチンを妊娠高血圧症候群の予防のために用いる際に、容量、投与期間など

に関する基礎実験を行うことを目的とした。プラバスタチンの臨床応用に向けた基礎実験として、ヒト胎盤から採取した cytotrophoblast、また絨毛細胞由来細胞株を用いてプラバスタチン濃度による抗妊娠高血圧症候群の効果を精査した。その結果、低濃度でも妊娠高血圧症候群発症に関連の深い sFlt-1 産生及び上清中のタンパク濃度を減らすことを解明した。

(下図) さらに胎盤形成時に絨毛成分が子宮筋層内に浸潤に館れすると思われる絨毛細胞の増殖に関する検討でもプラバスタチン低濃度では高濃度より効率よく増殖していた。これはプラバスタチンを人への臨床に用いる際に低用量を試みる根拠となるデータとなり得る。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Akiba N, Iriyama T, Nakayama T, Seyama T, Sayama S, Kumasawa K, Komatsu A, Yabe S, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T.	4. 巻 34(5)
2. 論文標題 Ultrasonographic vascularity assessment for predicting future severe hemorrhage in retained products of conception after second-trimester abortion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 562-568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2019.1610739.	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 Toshimitsu M, Iriyama T, Sayama S, Suzuki K, Kakiuchi S, Ichinose M, Seyama T, Sone K, Kumasawa K, Nagamatsu T, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 2021
2. 論文標題 A Fetus with Imperforate Anus Developing Pulmonary Hypoplasia Triggered by Transient Urethral Obstruction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Case Rep Obstet Gynecol.	6. 最初と最後の頁 9950578
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/9950578.	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 Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N, Fujii T, Sayama S, Kawana K, Taguchi A, Kumasawa K, Iriyama T, Osuga Y, Fujii T.	4. 巻 143
2. 論文標題 Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 103241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jri.2020.103241.	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 Ohkuchi A, Saito S, Yamamoto T, Minakami H, Masuyama H, Kumasawa K, Yoshimatsu J, Nagamatsu T, Dietl A, Grill S, Hund M.	4. 巻 44(7)
2. 論文標題 Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 813-821.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jri.2020.103241.	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 Matsui H, Iriyama T, Sayama S, Inaoka N, Suzuki K, Yoshikawa M, Ichinose M, Sone K, Kumasawa K, Nagamatsu T, Fujisawa T, Naguro I, Ichijo H, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 115
2. 論文標題 Elevated placental histone H3K4 methylation via upregulated histone methyltransferases SETD1A and SMYD3 in preeclampsia and its possible involvement in hypoxia-induced pathophysiological process.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 60-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00629-x.	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 Kumasawa K, Iriyama T, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T	4. 巻 8
2. 論文標題 Pravastatin for preeclampsia: From animal to human.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 .J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 1255-1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14295	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2件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 熊澤恵一
2. 発表標題 Statins for preeclampsia
3. 学会等名 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 熊澤恵一
2. 発表標題 シンポジウム「インタクトサバイバルを目指す新しい診断・治療のアプローチ」 『インタクトサバイバルを目指した妊娠高血圧腎症の予防, 治療方法の開発 血管新生関連因子に注目した検討』
3. 学会等名 第72回 日本産婦人科学会学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------