

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592090

研究課題名（和文）

動物実験用MRIを用いた、妊産婦脳血管障害の病態解析および治療法の検討

研究課題名（英文）

Pathophysiology of pregnancy related cerebrovascular disease.

研究代表者

宮坂 尚幸 (MIYASAKA NAOYUKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号：70313252

研究成果の概要（和文）：妊産婦脳血管障害の病態解析とその検査法の確立を目的として研究を行った。急性高血圧モデルの妊娠ラットと非妊娠ラットの脳浮腫形成についてMRIを用いて評価したところ、脳浮腫が形成され始める血圧は両群で差は無く、妊娠に伴う脳血管自己制御能の域値の低下は確認されなかった。脳浮腫発症部位は主に後頭葉であったが、非妊娠群ではより広い範囲で脳浮腫が起きており、妊娠特有の自律神経機能や血管内皮機能が関与していることが推測された。

研究成果の概要（英文）：To clarify the pathophysiology of pregnancy related cerebrovascular disease, we conducted this preliminary in vivo study. There was no difference BBB permeability during acute hypertension compared with late pregnant rats and non-pregnant rats. The required dose of presser agents to elevate blood pressure that the brain autoregulation mechanism breakthrough probably occurred was significantly great late pregnant rats than non pregnant rats. The areas of brain edema formation in both groups were mainly occipital lobes, but more widely spread in non-pregnant rats. Those differences might be affected by pregnancy related automatic nerve function and vascular endothelial functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2200000	660000	2860000
2010年度	700000	210000	910000
2011年度	700000	210000	910000
年度			
年度			
総計	3600000	1080000	4680000

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・産科学

キーワード：妊娠高血圧症候群・子癇・MRI

1. 研究開始当初の背景

日本における妊産婦死亡の原因は妊娠高血圧関連疾患であることが多く、特に妊婦脳血管障害が多いのが特徴である。妊娠高血圧症候群に関連して発症する子癇は適切な治療が施されないと母児ともに死亡率が高いが、その発生病理・予防法・治療法も未だに明ら

かになっていない。

2. 研究の目的

非侵襲的検査である磁気共鳴画像（MRI）を用いて In vivo の動物実験を行い、妊娠高血圧症候群に伴い発症する妊婦脳血管障害の病態解析とその実験法の確立。

3. 研究の方法

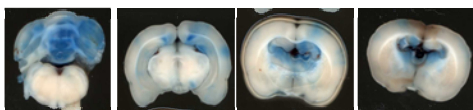
非妊娠メスラット(NP群;n=11)と妊娠後期ラット(LP群;n=9)を、1.5%イソフルレン吸入麻酔下に気管内挿管。麻酔をペンドバルビタールの静脈投与に切り変えてエバンスブルーを投与後にフェニレフリンを持続静脈投与することで全身状態を変化させることなく脳の自己制御能の域値を言われる収縮期血圧170mmHgを超える急性高血圧状態を安定的に作成。4. 7T動物実験用MRIを用いて、昇圧前から170mmHg以上に昇圧されて安定するまでT2強調画像を連続撮影し脳浮腫形成評価を行った (TR2000ms, TE80ms)。また、血管脳関門の破綻とそれに伴う細胞の脱分極(痙攣発作)を麻酔下で評価するために塩化マンガンの静脈投与も行いT1強調画像を撮影した (TR600ms, TE25ms)。

4. 研究成果

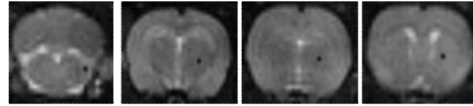
NP群、LP群ともにフェニレフリン持続投与するとある時点で急激に収縮期血圧が170mmHg以上に上昇し、同時に後頭葉有意にT2強調画像で高信号部位が出現した。最高血圧は両群で差は無いが、昇圧までに必要なフェニレフリン投与量はNP群で有意に多く (0.39 ± 0.35 vs. 0.88 ± 0.35 ; $p < 0.05$)、高信号の発症部位はNP群のほうが後頭葉以外の部位にも発症しやすい傾向があった。摘出した脳組織へのエバンスブルーの染み出し部位はT2強調画像で高信号になった部位と一致しており、血管脳関門の破綻をT2強調画像で評価できることが確認された。塩化マンガン投与後のT1強調画像ではT2強調画像で高信号になった部位と一致して信号の増強が認められた。

【結論】妊娠群では非妊娠群よりも急性高血圧モデル作成により多くの薬剤投与が必要であった。T2強調画像で脳浮腫が形成される血圧には明らかな差がなく、妊娠に伴う脳血管自己制御能の域値の低下は確認されなかった。また、非妊娠群ではより広い範囲で高血圧性脳浮腫が起きており、妊娠特有の自律神経機能や血管内皮機能がこの違いに関与していることが推測された。非侵襲的検査法であるMRIを用いて生体下で脳浮腫形成を評価することが可能であった。

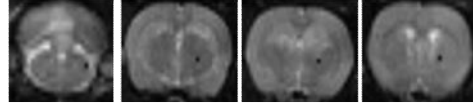
Fig1.
Late pregnant rat
Macro



T2WI 昇圧前

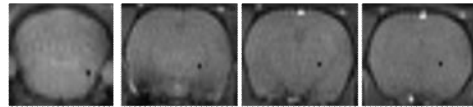


T2WI 昇圧後

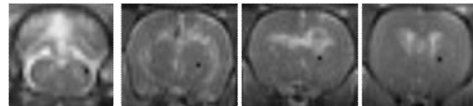


マクロ写真でエバンスブルーが染み出して青く染まっている部位と T2WI で high intensity になる部位が一致している。

T1WI 昇圧前

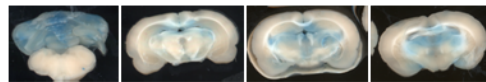


T1WI 昇圧後 塩化マンガン投与後

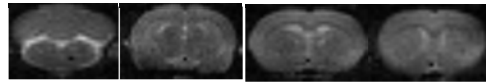


BBB 破綻によるエバンスブルー染み出し部位と塩化マンガンの血管外漏出部位が一致している。

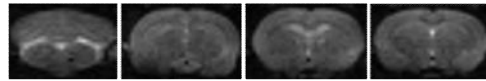
Fig2
Non-pregnant rat
Macro



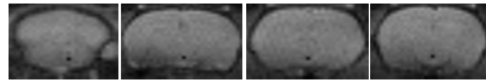
T2WI 昇圧前



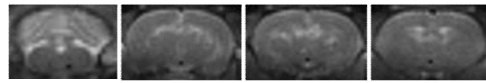
T2WI 昇圧後



T1WI 昇圧前



T1WI 昇圧後 塩化マンガン投与後



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

- ① 日本磁器共鳴学会
妊娠ラットにおける急性高血圧時の脳浮腫形成について
鳥羽三佳代・宮坂尚幸・久保田俊郎
- ② 腎と妊娠研究会
妊娠中の血小板マイクロパーティクルの変化に関する検討
広瀬由貴・高嶺智子・関口将輝・鳥羽三佳代・桃原祥人・宮坂尚幸
- ③ 医科歯科大学プロジェクトセミナー発表会
妊娠中の循環動態とその調節因子について
久保俊裕・鳥羽三佳代・宮坂尚幸・久保田俊郎

[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:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計◇0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮坂 尚幸 (MIYASAKA NAOYUKI)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・寄附講座教員

研究者番号: 70313252

(2) 研究分担者

鳥羽 三佳代 (TOBA MIKAYO)

研究者番号: なし

(3) 連携研究者

なし ()