

## 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25年 5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890102

研究課題名（和文）妊娠高血圧症候群の予知因子探索と病態解明

研究課題名（英文）research for predictor and pathophysiology of pregnancy induced hypertension

研究代表者

熊澤 惠一（KUMASAWA KEIICHI）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90444546

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧症候群は、全妊婦の5～10%に発症し、母児の生命を脅かすものである。古来より観察されてきた疾患であるにも関わらず、未だに原因は分からず、治療方法は妊娠の終了、つまり分娩のみである。これは早産児を生み出すことにつながる。今回、我々は、妊娠高血圧症候群の原因となる因子の候補を複数個選出することができた。これは将来に向けて、さらなる病態解明、及び治療につながる可能性を秘めている。

研究成果の概要（英文）：Pregnancy induced hypertension is observed in 5～10% of pregnant women, and both maternal and fetal lives will be endangered if it proceeds. Thought it was reported from ancient times, the fundamental therapy available is to terminate the pregnancy. It leads to increase preterm birth. This time we found several candidates of causing preeclampsia. They may hold possibilities for future elucidation and therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

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

キーワード：妊娠高血圧症候群、予知因子

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群は、「妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧が見られる場合、または高血圧に尿タンパクを伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症でない場合による

ものをいう」と定義され、全妊婦の5～10%に発症し、母児の生命を脅かすものである。古くはヒポクラテスの著書にも記載のある古い疾患であるが、現代医学の進歩にも関わらず、未だに治療法は分娩のみである。「学説の病」と言われる程に病因論も多岐

に渡っている。この疾患の病態の解明が必要とされている。

## 2. 研究の目的

妊娠高血圧症候群の治療方法は現時点では妊娠の終了、つまり分娩しかない。これで発症後の対応であるのみならず、早産児を増やすことにもつながる。そのため、発症前の予知が重要となる。今回、少しでも発症前に適切な対応をとることができるよう、発症の予知因子を見つけることを目的とした。また、我々が以前作製した妊娠高血圧症候群のモデルマウをもとに、病態解明を試みた。

## 3. 研究の方法

予知因子に関しては、まず、発症前のヒト血液サンプルと、コントロール群の血液サンプルとで、我々が候補であろうと考えている因子群を、発現タンパク質量を比較した。モデルマウスを用いた解析では、胎盤、血液、肝臓などの臓器を採取し、コントロール群との比較検討を行った。

## 4. 研究成果

今回、ヒトの血液サンプルを用いた探索、および妊娠高血圧症候群モデルマウスを用いた実験で、予知因子の候補群をいくつか絞ることができた。これらは、現時点では確定的な候補ではないが、今後、候補群を単独で、複数個組み合わせるなどして、より良い予知ができる可能性を秘めている。

## 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 3 件) 全て査読あり。

- (1) Nguyen, T. M. Kumasawa, K. Tsutsui, T. Nakamura, H. Masaki, H. Ono, T. Kimura, T. Overexpression of Endogenous TIMP-2 Increase the Proliferation of BeWoChoriocarcinoma Cells Through the MAPK-Signaling Pathway *Reprod Sci* (in press)
- (2) Koyama, S. Tomimatsu, T. Kanagawa, T. Kumasawa, K. Tsutsui, T. Kimura, T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic thrombocytopenic purpura *Am J Hematol* 87(1): 15-21, 2012
- (3) Kumasawa, K. Ikawa, M. Kidoya, H. Hasuwa, H. Saito-Fujita, T. Morioka, Y. Takakura, N. Kimura, T. Okabe, M. **Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model.** *Proc*

*Natl Acad Sci U S A* 108:1451-1455, 2011

[学会発表] (計 22 件)

- (1) 熊澤恵一. 木村正. 岡部勝. 伊川正人. 妊娠高血圧症候群モデルマウス作製と治療法の開発 第 22 回腎と妊娠研究会 東京 2. 25/2012
- (2) 正木秀武. 中村仁美. 熊澤恵一. 香山晋輔. 筒井建紀. 鈴木朗. 山口知是. 平野賢一. 木村正. Adipose triglyceride lipase(ATGL) 欠損マウスにおける生殖能の検討 第137回日本生殖医学会関西支部集談会 第 44 回関西アンドロロジーカンファレンス 大阪 3. 3/2012
- (3) 澤田育子. 橋本香映. 富松拓治. 味村和哉. 熊澤恵一. 木村敏啓. 谷口友基子. 金川武司. 木村 正. 産褥大量出血に対する経カテーテル的動脈塞栓術の有効性の検討 第 64 回日本産科婦人科学会 神戸 4. 13-15/2012
- (4) 正木秀武. 筒井建紀. 香山晋輔. 中村仁美. 瀧内 剛. 熊澤恵一. 大八木知史. 若林敦子. 後安聡子. 藤森由香. 木村正. 田畑知沙. 不育症治療としての抗血小板療法・抗凝固療法に関するアンケート調査－厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 分担研究より－ 第 64 回日本産科婦人科学会神戸 4. 13-15/2012
- (5) 後安聡子. 筒井建紀. 瀧内 剛. 正木秀武. 森本晶子. 香山晋輔. 小林栄仁. 熊澤恵一. 藤森由香. 横井 猛. 木村 正. 腹腔鏡副角摘出術を施行した非交通性副角を伴う単角子宮の 5 症例 第 64 回日本産科婦人科学会 神戸 4. 13-15/2012
- (6) 香山晋輔. 富松拓治. 金川武司. 谷口基子. 木村敏啓. 橋本香映. 熊澤恵一. 味村和哉. 木村 正. 羊水過多症例に対する羊水鏡を用いた pinhole 人工破膜法の試み 第 64 回日本産科婦人科学会神戸

4. 13-15/2012

- (7)後安聡子. 味村和哉. 金川武司. 佐藤子. 辻江智子. 谷口友基子. 熊澤恵一. 橋本香映. 木村敏啓. 富松拓治. 木村正. パルボウイルス B19 感染症による Mirror 症候群に対して胎児輸血を行った 1 例 第 85 回日本超音波医学会 東京 5. 25-27/2012
- (8)高橋 恵. 富松拓治. 栗谷健太郎. 笹智之. 澤田育子. 味村和哉. 熊澤恵一. 谷口友基子. 橋本香映. 木村敏啓. 金川武司. 木村 正. SLE 合併妊娠中に血球貪食症候群を生じた 1 例 第 126 回近畿産科婦人科学会 大阪 6. 16-17/2012
- (9)栗谷健太郎. 富松拓治. 笹野智之. 澤田育子. 高橋 恵. 木瀬康人. 味村和哉. 熊澤恵一. 木村敏啓. 谷口友基子. 橋本香映. 金川武司. 木村 正. 当院で経験した産褥劇症型クリンダマイシン耐性 A 群溶連菌感染症の 1 例 第 126 回近畿産科婦人科学会 大阪 6. 16-17/2012
- (10)後安聡子. 味村和哉. 金川武司. 佐藤紀子. 辻江智子. 谷口友基子. 熊澤恵一. 橋本香映. 木村敏啓. 富松拓治. 木村正. パルボウイルス B19 感染症による Mirror 症候群に対して胎児輸血を行った 1 例 第 126 回近畿産科婦人科学会 大阪 6. 16-17/2012
- (11)笹野智之. 富松拓治. 栗谷健太郎. 澤田育子. 高橋 恵. 木瀬康人. 後安聡子. 味村和哉. 熊澤恵一. 木村敏啓. 谷口友基子. 橋本香映. 金川武司. 木村 正. 発作性夜間血色素尿症合併妊娠の一例 第 126 回近畿産科婦人科学会 大阪 6. 16-17/2012
- (12)三宅達也. 筒井建紀. 大八木知史. 木秀武. 後安聡子. 藤森由香. 金南孝. 古谷毅一郎. 熊澤恵一. 木村正. ART 治療における卵巣刺激時に発症する卵

巣過剰刺激症候群に対する Cabergoline の予防効果 第 127 回近畿産科婦人科学会 大阪 10. 7/2012

- (13)筒井建紀. 熊澤恵一. 中村仁美. 大八木知史. 正木秀武. 後安聡子. 藤森由香. 朝倉寛之. 木村 正. 子宮鏡下手術後に Asherman 症候群を認めた 2 症例 第 57 回日本生殖医学会 長崎 11. 8-9/2012
- (14)中村仁美. 正木秀武. 藤森由香. 熊澤恵一. 大八木知史. 筒井建紀. 木村 正. 着床期子宮局所におけるマクロファージの体外での再構築 第 57 回日本生殖医学会 長崎 11. 8-9/12
- (15)正木秀武. 中村仁美. 熊澤恵一. 藤森由香. 後安聡子. 筒井建紀. 木村 正. 中鎖脂肪酸食により改善された、Adipose triglyceride lipase (ATGL) 欠損マウスの生殖能 第 57 回日本生殖医学会 長崎 11. 8-9/2012
- (16)大八木知史. 筒井建紀. 熊澤恵一. 橋本香映. 中村仁美. 正木秀武. 藤森由香. 後安聡子. 坂田正博. 木村 正. 当院における子宮体癌・子宮内膜異型増殖症症例に対する不妊治療についての検討 第 57 回日本生殖医学会 長崎 11. 8-9/2012
- (17)Nakamura, H. MJ Jasper. Masaki, H. Koyama, S. Kumasawa, K. Tsutsui, T. SA Robertson. Kimura, T. Modelling uterine macrophage-epithelial cell communication in vitro using peripheral blood monocytes. 13<sup>th</sup> International Symposium for Immunology of Reproduction Bulgaria 6.22-24./2012
- (18)Masaki, H. Nakamura, H. Kumasawa, K. Koyama, S. Tsutsui, T. Hirano, k. Kimura, T. Investigation of male reproduction on adipose triglyceride lipase(ATGL) deficiency mouse. 13<sup>th</sup> International Symposium for Immunology of Reproduction Bulgaria 6.22-24./2012

(19) Kumasawa, K., Nakamura, H. Masaki, H. Koyama, S. Tsutsui, T. Kuroda, S. Kimura, T. Development of a new drug delivery system for uterus using bio-nanocapsule(BNC). 13<sup>th</sup> International Symposium for Immunology of Reproduction Bulgaria 6.22-24./2012

(20) 熊澤恵一 妊娠高血圧症候群モデルマウス作製と治療法の開発 第 19 回日本胎盤学会 東京 9.30-10.1/2011

(21) 筒井建紀. 正木秀武. 香山晋輔. 田畑知沙. 熊澤恵一. 中村仁美. 木村 正. 不育症治療としての抗血小板療法・抗凝固療法に関するアンケート調査 第 26 回日本生殖免疫学会 名古屋 12.2-3/2011

(22) 正木秀武、筒井建紀、中村仁美、香山晋輔、田畑知沙、熊澤恵一、後安聡子、藤森由香、木村 正 不育症に対する抗血小板療法・抗凝固療法に関するアンケート調査の解析 第 56 回日本生殖医学会 横浜 12.7-9/2011

[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

《受賞》

熊澤恵一

表彰年月日 : 2012 年 2 月 25 日

賞名 : 学術奨励賞

表彰団体 : 腎と妊娠研究会

研究題目 : 妊娠高血圧症候群モデルマウス

作製と治療法の開発

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊澤恵一 (KUMASAWA KEIICHI)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号 : 90444546

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :