

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24249080

研究課題名(和文) ヒト病態類似モデルマウス作成を介した妊娠高血圧症候群の予知・予防・治療戦略開発

研究課題名(英文) Exploit of new strategy of prediction, prevention, treatment of preeclampsia using

研究代表者

木村 正 (Kimura, Tadashi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90240845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

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。未だに原因は分からず、唯一の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もつながる。今回の研究資金を用いて、我々は3つの仕事を行った。一つは予知因子の探索で、モデルマウスを用いて二つの予知因子を見つけることができた。二つ目は重症化モデルマウスの新しい作製法を発見し、その解析を行った。三つ目は治療の鍵となるPIGF産生を血管内皮に対して促す薬剤を既存ライブラリーを用いて選出することができた。これらは将来、妊娠高血圧症候群の予知、予防、治療につながるものである。

研究成果の概要(英文)：Pregnancy induced hypertension (preeclampsia) is observed in 5～10% of pregnant women, and both maternal and fetal lives will be endangered if it proceeds. Thus far the fundamental therapy available is to terminate the pregnancy. It often leads to preterm birth. By this grant, we successfully carried out 3 theme of investigations. First we have found out predictive markers for onset of preeclampsia with model mice. Second, we developed novel method to make model mice for severe preeclampsia. Third, we have successfully screened the most effective drug, which induces PIGF biosynthesis to endothelial cells from a library of approved drugs. These achievements will lead to develop novel strategy for prediction, prevention, and treatment of preeclampsia.

研究分野：産科

キーワード：妊娠高血圧症候群

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群および子癩は全妊娠の5~7%に発生し、日本を含む先進国ではしばしば重篤な母体、胎児への罹患と集中管理を必要とする。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。

2. 研究の目的

- ① 胎盤侵入不全モデルならびに早期重症型発症モデルの作成と重症化メカニズムの解析を行う。
- ② 妊娠高血圧症候群および子癩発症者の妊娠初期高精度予測法を開発する。
- ③ スタチンの安全性の検討と既存薬ライブラリーの検索を通して安価で安全な妊娠高血圧症候群および子癩予防薬の実用化を図る。
- ④ 早期重症型発症モデルを用い、FLT-1, ENG 産生抑制を介した早期発症型妊娠高血圧症候群治療法の開発を行う。

3. 研究の方法

- ① 蛋白融解酵素阻害蛋白(以下X1、X2...)を胎盤特異的に強制発現させたマウスの表現型の詳細な解析と、重症化のための第2イベントの探索を行い、早発重症型モデルを作成する。
- ② タイとの国際共同研究により、前方視的に妊娠初期のX1他の血中濃度をELISAを用いて測定、予測因子としての有用性を証明する。
- ③ 妊娠とスタチンの疫学評価ならびに血管内皮細胞(HUVEC)を用い、PlGF産生を指標とした既存薬ライブラリースクリーニングを行う。薬剤の予防効果を胎盤特異的sFlt-1強制発現マウス、および1.で開発する重症化マウスで検討し、有効・安全な薬剤を用いた国際共同治験を準備する。
- ④ 早発重症型治療標的分子の候補を重症型マウス胎盤発現遺伝子の網羅的解析と転写因子 in silico 解析で選択、治療モデルを作成する。

4. 研究成果

- ① ①、④重症化モデルマウスの新しい作製法を発見しその解析を行った。
- ② ヒト血清を用いて二つの予知因子を見つることができた。さらに、これらの因子を胎盤特異的に過剰発現させると妊娠高血圧症候群様の症状を示し、病態に関与することが示唆された。このマウスの解析を行った。
- ③ 治療の鍵となるPlGF産生を血管内皮細胞に対して促す薬剤を既存ライブラリーを用いて選出することができた。これらは将来、妊娠高血圧症候群の予知、予防、治療につながるものである。

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 66 件)

- (1) Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Sawada I, Toda A, Nakatsuka E, Hashimoto K, Mabuchi S, Takahashi K, Kurachi H, Lengyel E, Kimura T. The hypoxia-related microRNA miR-199a-3p displays tumor suppressor functions in ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2015 Mar 15.

[Epub ahead of print] (査読あり)

- (2) Kinose Y, Sawada K, Makino H, Ogura T, Mizuno T, Suzuki N, Fujikawa T, Morii E, Nakamura K, Sawada I, Toda A, Hashimoto K, Isobe A, Mabuchi S, Ohta T, Itai A, Morishige K, Kurachi H, Kimura T. IKK $\beta$  Regulates VEGF Expression and Is a Potential Therapeutic Target for Ovarian Cancer as an Antiangiogenic Treatment. *Mol Cancer Ther*. 14(4):909-19, 2015 (査読あり)  
DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0696
- (3) Isobe A, Sawada K, Kinose Y, Ohyagi-Hara C, Nakatsuka E, Makino H, Ogura T, Mizuno T, Suzuki N, Morii E, Nakamura K, Sawada I, Toda A, Hashimoto K, Mabuchi S, Ohta T, Morishige K, Kurachi H, Kimura T. **Interleukin 6 receptor is an independent prognostic factor and a potential therapeutic target of ovarian cancer.** *PLoS One*. 10:e0118080, 2015 (査読あり)  
DOI: 10.1371/journal.pone.0118080
- (4) Ohyagi-Hara C, Sawada K, Isobe A, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y, Yoshino K, Fujita M, Tsutsui T, Kimura T. **Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature.** *Arch Gynecol Obstet*. 291:151-157, 2015 (査読あり)  
DOI: 10.1007/s00404-014-3417-z
- (5) Kakigano A, Tomimatsu T, Mimura K, Kanayama T, Fujita S, Minato K, Kumasawa K, Taniguchi Y, Kanagawa T, Endo M, Ishihara T, Namba T, Mizushima T, Kimura T. **Drug Repositioning for Preeclampsia Therapeutics by In Vitro Screening: Phosphodiesterase-5 Inhibitor Vardenafil Restores Endothelial Dysfunction via Induction of Placental Growth Factor.** *Reprod Sci*. Mar 2. pii: 1933719115574340. [Epub ahead of print] (査読あり)
- (6) Shigeta N, Kanagawa T, Mimura K, Kimura T. **Severe micrognathia with 21 trisomy assessed prenatally by performing three-dimensional computed tomography.** *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015 Mar 26.

- (査読あり) DOI: 10.1111/cga.12110
- (7) Nakamura H, Hosono T, Minato K, Hamasaki T, Kumasawa K, Kimura T. **Importance of optimal local uterine blood flow for implantation.** J Obstet Gynaecol Res. 40:1668-1673, 2014 (査読あり)  
DOI: 10.1111/jog.12418
- (8) Mabuchi S, Matsumoto Y, Kawano M, Minami K, Seo Y, Sasano T, Takahashi R, Kuroda H, Hisamatsu T, Kakigano A, Hayashi M, Sawada K, Hamasaki T, Morii E, Kurachi H, Matsuura N, Kimura T. **Uterine cervical cancer displaying tumor-related leukocytosis: a distinct clinical entity with radioresistant feature.** J Natl Cancer Inst. 106:10.1093/jnci/dju147, 2014 (査読あり) DOI: 10.1093/jnci/dju147
- (9) Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T, Mimura K, Koyama S, Kanagawa T, Endo M, Shimoya K, Kimura T. **Abnormal pressure-wave reflection in pregnant women with chronic hypertension: association with maternal and fetal outcomes.** Hypertens Res. 37:989-992, 2014 (査読あり)  
DOI: 10.1038/hr.2014.109
- (10) Kimura T, Ogita K, Kumasawa K, Tomimatsu T, Tsutsui T. **Molecular analysis of parturition via oxytocin receptor expression.** Taiwan J Obstet Gynecol. 52:165-170, 2013 (査読あり)  
DOI: 10.1016/j.tjog.2013.04.004
- (11) Thang N M, Kumasawa K, Tsutsui T, Nakamura H, Masaki H, Ono T, Kimura T. **Overexpression of endogenous TIMP-2 increases the proliferation of BeWo choriocarcinoma cells through the MAPK-signaling pathway.** Reprod Sci. 20:1184-1192, 2013 (査読あり)  
DOI: 10.1177/19337191113477485
- (12) Kakigano A, Mimura K, Kanagawa T, Nakayama M, Kanayama T, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Tomimatsu T, Kimura T. **Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy: a case report.** Placenta. 34:628-630, 2013 (査読あり)  
DOI: 10.1016/j.placenta.2013.04.001
- (13) Wakabayashi A, Sawada K, Nakayama M, Toda A, Kimoto A, Mabuchi S, Kinose Y, Nakamura K, Takahashi K, Kurachi H, Kimura T. **Targeting interleukin-6 receptor inhibits preterm delivery induced by inflammation.** Mol Hum Reprod. 19:718-726, 2013  
(査読あり) DOI: 10.1093/molehr/gat057
- (14) Otgonbaatar J, Kanagawa T, Minato K, Mimura K, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Tomimatsu T, Kimura T. **Short-term treatment of caffeine attenuates hypoxic ischemic brain damage in neonatal rats.** Medical Journal of Osaka University. 55:1-4, 2013 (査読あり)
- (15) Uchida K, Nakahira K, Mimura K, Shimizu T, De Seta F, Wakimoto T, Kawai Y, Nomiyama M, Kuwano K, Guaschino S, Yanagihara I. **Effects of Ureaplasma parvum lipoprotein multiple-banded antigen on pregnancy outcome in mice.** J Reprod Immunol. 100:118-127, 201  
(査読あり) DOI: 10.1016/j.jri.2013.10.001
- (16) Tomimatsu T, Kakigano A, Mimura K, Kanayama T, Koyama S, Fujita S, Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. **Maternal carbon dioxide level during labor and its possible effect on fetal cerebral oxygenation: mini review.** J Obstet Gynaecol Res. 39:1-6, 2013 (査読あり)  
DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.01944.x
- (17) Takahashi K, Mimura K, Kanagawa T, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Matsuzaki S, Kumasawa K, Hashimoto K, Tomimatsu T, Kimura T. **Disease flare-ups and obstetric outcomes in pregnant women with systemic lupus erythematosus.** Hypertens Res Pregnancy. 1:103-107, 2013 (査読あり)
- (18) Minato K, Tomimatsu T, Mimura K, Jugder O, Kakigano A, Kanayama T, Fujita S, Taniguchi Y, Kanagawa T, Endo M, Kimura T. **Hypoxic preconditioning increases triiodothyronine (T3) level in the developing rat brain.**

- Brain Res. 1501:89-97, 2013  
(査読あり)  
DOI: 10.1016/j.brainres.2013.01.036
- (19) 金川武司、**常位胎盤早期剥離の病態と管理 早剥の管理 IUFD の取り扱い 大阪大学の方針、**周産期医学、43:501-505、2013 (査読なし)
- (20) 澤田健二郎、木村 正. **【前置胎盤/前置癒着胎盤-早期診断、早期介入、安全な手術は?】 分娩管理 帝王切開の工夫 帝王切開時・後の出血への対処 uterine balloon(サンドウィッチ法)、**周産期医学、43:751-755、2013 (査読なし)
- (21) Nakamura H, Jasper M J, Hull M L, Aplin J D, Robertson S A. **Macrophages regulate expression of alpha1,2-fucosyltransferase genes in human endometrial epithelial cells.** Mol Hum Reprod. 18:204-215, 2012  
(査読あり) DOI: 10.1093/molehr/gar070
- (22) Nguyen T M, Nakamura H, Wakabayashi A, Kanagawa T, Koyama S, Tsutsui T, Hamasaki T, Kimura T. **Estimation of mouse fetal weight by ultrasonography: application from clinic to laboratory.** Lab Anim. 46:225-230, 2012  
(査読あり) DOI: 1258/la.2012.011117
- (23) Fujime M, Tomimatsu T, Okaue Y, Koyama S, Kanagawa T, Taniguchi T, Kimura T. **Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy.** Hypertens Res. 35:633-638, 2012 (査読あり) DOI: 10.1038/hr.2012
- (24) 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. 87:15-21, 2012 (査読あり) DOI: 10.1002/ajh.22178  
[学会発表] (計 232 件)
- (1) Mimura K, Tomimatsu T, Kimura T. **A possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia.** 19th International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy World Congress New Orleans, LA, U.S.A. 10.26-29/14
- (2) Kumasawa K. **The Exploration of Preeclampsia Model** Mice. 46<sup>th</sup> International Congress on Pathophysiology of Pregnancy Tokyo, Japan 9.18-21/14
- (3) Nakamura K, Sawada K, Sugiyama M, Mabuchi S, Hisamatsu T, Nishio Y, Ito K, Kimura T, Kamiura S, Morishige K. **The effect of raloxifene hydrochloride for the prevention of health care problems of patients who underwent surgeries for endometrial cancer: A multicenter clinical trial.** 50th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology Chicago, U.S.A. 5.30-6.3/14
- (4) 戸田有朱香、澤田健二郎、藤川智行、橋本香映、澤田育子、木瀬康人、板井昭子、木村 正. **絨毛膜炎羊膜炎胎盤における IL-6 産生細胞の同定とそれを標的とした早産治療.** 第 22 回胎盤学会 京都 10.3-4/14
- (5) 澤田健二郎. **平成 25 年度公募研究報告 低酸素刺激で変動するマイクロ RNA の網羅的解析から見出した卵巣癌腹膜播種の成因の解析に基づく新規分子標的治療の開発の検討.** 第 56 回日本婦人科腫瘍学会 宇都宮 7.17-19/14
- (6) 田中佑典、松崎慎哉、高田友美、味村和哉、熊澤惠一、橋本香映、金川武司、木村 正. **膀胱との癒着が疑われる全前置胎盤、高度肥満症例に対する帝王切開.** 第 130 回近畿産科婦人科学会 大阪 6.28-29/14
- (7) 久保田哲、中村仁美、三宅達也、藤森由香、熊澤惠一、筒井建紀、木村 正. **早発閉経に抗性カルジオリピン抗体陽性を合併した 1 例.** 第 130 回近畿産科婦人科学会 大阪 6.28-29/14
- (8) 熊澤惠一. **簡便にできる高血圧モデルマウス.** 第 29 回日本生殖免疫学会、学術集会 東京 12.11-13/14
- (9) Furuya K, Kumasawa K, Matsuzaki S, Mimura K, Taniguchi Y, Hashimoto K, Toshihiro Kimura, Kanagawa T, Kimura T. **Analysis and obstetrical management in patients with extremely AMA.** The 9th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility Kobe, Japan 11.13/13
- (10) Kinose Y, Sawada K, Hashimoto K, Mabuchi S, Morishige K, Kimura T. **A novel IKK $\beta$  inhibitor,**

- IMD-0354, inhibits ovarian cancer dissemination by inhibiting VEGF production from cancer cells – the potential for a novel anti-angiogenic therapy. The 104th Annual Meeting American Association for Cancer Research Washington DC, U.S.A 4.6-10/13
- (11) Nakamura H, Jasper M J, Masaki H, Koyama S, Kumasawa K, Tsutsui T, Robertson S A Kimura T. **Modelling uterine macrophage-epithelial cell communication in vitro using peripheral blood monocytes.** 13th International Symposium for Immunology of Reproduction Varna, Bulgaria 6.22-24/12
- (12) Kumasawa K, Nakamura H, Matsuzaki T, Masaki H, Koyama S, Tsutsui T, Kuroda S, Kimura T. **Development of a new drug delivery system for uterus using bio-nanocapsule (BNC).** 13th International Symposium for Immunology of Reproduction Varna, Bulgaria 6.22-24/12
- (13) 熊澤 恵一. 胎盤特異的遺伝子過剰発現方法を用いた妊娠高血圧症候群モデルマウスの作製. 第 27 回日本生殖免疫学会、学術集会 大阪 12.8-9/12
- (14) 中村仁美、香山晋輔、熊澤恵一、瀧内 剛、正木秀武、藤森由香、後安聡子、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 64 回日本産科婦人科学会神戸 4.13-15/12
- (15) 金山智子、富松拓治、柿ヶ野藍子、藤田聡子、味村和哉、谷口友基子、金川武司、木村正. **正常血圧妊婦の子宮内胎児発育遅延と動脈スティフネスとの関連性の後方視的解析.** 第64回日本産科婦人科学会 神戸 4.13-15/12
- (16) 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 2.25/12

[図書] (計 9 件)

- (1) 澤田健二郎、木村正. **キャッチアップ世代の子宮頸がん予防ワクチンは有効ですか?** 婦人科癌診療 Q&A 一つ上を行く診療の実践 (鈴

木 直. 岡本愛光. 井篁一彦編), 18-22, 中央医学社, 2014

- (2) 金川武司. **母体搬送・産褥搬送** 目でみる妊娠と出産 (馬場一憲編), 239, 文光堂, 2013
- (3) 金川武司. **輸液・輸血** 目でみる妊娠と出産 (馬場一憲編), 220-221, 文光堂, 2013
- (4) 金川武司. **その他の偶発合併症** 目でみる妊娠と出産 (馬場一憲編), 164-166, 文光堂, 2013
- (5) 金川武司. **多胎妊娠、異所性妊娠、絨毛性疾患** 目でみる妊娠と出産 (馬場一憲編), 52-53, 文光堂, 2013
- (6) 金川武司. **妊娠初期に超音波検査で確認すべき事項** 周産期の画像診断 周産期医学 2013 増刊号 (馬場一憲編), 72-77, 東京医学社, 2013
- (7) 金川武司、坂田正博. **過期妊娠** 産科婦人科疾患 最新の治療 2013-2015 (吉川史隆. 倉智博久. 平松裕司編), 80-81, 南江堂, 2013
- (8) 金川武司. **前置紙毛と前置胎盤** 今日の治療指針 第 7 版 (金津一郎. 永井良三編), 1059, 医学書院, 2013
- (9) 澤田健二郎、木村正. **高齢者や PS 不良な進行癌に対してどう対応するか? EBM 婦人科疾患の治療 2013-2014** (杉山 徹. 苛原 稔. 原田 省. 鈴木 直. 川名 敬編), 342-348, 中外医学社, 2013

[産業財産権]  
○出願状況 (計 2 件)

名称: 膣評価装置および子宮評価装置  
発明者: Nakamura H, Kimura T, Hosono T.  
権利者: 大阪大学  
種類:  
番号: PCT/JP2015/001708  
出願年月日: 2015 年 3 月 25 日  
国内外の別: 国際出願

名称: ヒト着床能を評価するための膣および子宮腔内用プローブ  
発明者: 中村仁美、木村正、細野剛良  
権利者: 大阪大学  
種類:

番号：特願 2014-067934

出願年月日：2014年3月28日

国内外の別：国内出願

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木村正 (KIMURA TADASHI)

大阪大学大学院・医学系研究科・教授

研究者番号：90240845

### (2) 研究分担者

澤田健二郎 (SAWADA KENJIRO)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：00452392

富松拓治 (TOMIMATSU TAKUJI)

大阪大学大学院・医学系研究科・講師

研究者番号：30346209

金川武司 (KANAGAWA TAKESHI)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：40346218

味村和哉 (MIMURA KAZUYA)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：50437422

中村仁美 (NAKAMURA HITOMI)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：80467571

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

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：