



平成 29 年 5 月 17 日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

妊娠高血圧症候群における「酸化ストレス」の意外な役割 ～酸化ストレスが病態を改善する～

東北大学の柁津昌広 助教(東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門)、相馬友和 研究員(医学系研究科 医化学分野・現ノースウェスタン大学)、鈴木教郎 准教授(医学系研究科 酸素医学分野)、山本雅之 教授(医学系研究科 医化学分野・東北メディカル・メガバンク機構長)らのグループは、妊娠高血圧症候群の原因のひとつとされていた「酸化ストレス※」が、妊娠高血圧症候群を発症している母体や胎児の病態を改善することを発見しました。また、酸化ストレスが胎盤の発育を保つことで、妊娠高血圧症候群における胎児の成長を維持することをマウスを用いた研究により明らかにしました。酸化ストレスは生体に悪影響を及ぼすとされてきましたが、今回の研究成果により、酸化ストレスの意外な一面が提唱されました。妊娠高血圧症候群は妊婦の3~5%の高頻度で発症しますが、不明な点が多く、治療法が確立されていない疾患です。本研究の成果により、妊娠高血圧症候群の病態が解明され、新たな治療法の開発が進められることが期待されます。

本研究結果は、米国東部時間 2017 年 5 月 16 日に米国科学雑誌「サイエンス・シグナリング」のオンライン版で公開されます(解禁時間 米国東部時間 5 月 16 日午後 2 時、日本時間 5 月 17 日午前 3 時)。

【研究の背景】

わが国は安心して出産できる有数の国家といわれています。しかし、「妊娠高血圧症候群」と呼ばれる、全妊婦の 3~5%の高頻度で発症する疾患が未だに母体と胎児の健康を脅かしています。妊娠高血圧症候群は、妊娠中期から高血圧を発症する疾患であり、胎児の発育を妨げるだけでなく、母体の様々な臓器に障害をもたらし、命に関わる事態を引き起こすことがあります(図 1)。また、妊娠高血圧症候群は生活習慣病による高血圧とは大きく異なっており、その原因についてもほとんどわかっていません。そのため、重篤な妊娠高血圧症候群を発症した場合、妊娠の途中で胎児と胎盤を母体から取り出すことが唯一の治療法とされており、母体と胎児にとって大きな負担となります。

胎盤は、母体と胎児の血管が張り巡らされており、母体と胎児をつなぐ重要な生命維持臓器です。妊娠高血圧症候群では胎盤機能に異常が生じ、病態を悪化させると考えられています。また、妊娠高血圧症候群の胎盤では、細胞を損傷させる活性酸素種などの分子が蓄積した状態、すなわち「酸化ストレス」が亢進していること

が知られています。そのため、酸化ストレスが血管などの胎盤組織を障害し、妊娠高血圧症候群の病態を悪化させると考えられていました。しかし、妊娠高血圧症候群に対する酸化ストレス緩和薬（抗酸化剤）の効果について、国際的な大規模研究が10年ほど前に行われたものの、研究結果は予想に反したものとなり、抗酸化剤は妊娠高血圧症候群に対して効果が無く、むしろ胎児の発育遅延を悪化させる可能性があることが判明しました。

妊娠高血圧症候群は発症頻度が高く、難病であることから、その病態解明と治療法確立は喫緊の課題です。研究グループでは、以上のような背景を鑑み、酸化ストレスが妊娠高血圧症候群の病態解明の鍵を握っていると考え、マウスを用いた詳細な研究を行いました。

【今回の発見】

研究グループでは、妊娠中に高血圧を起こすマウス（妊娠高血圧マウス）を用いて、妊娠中の酸化ストレスのレベルを変化させる実験に取り組みました。妊娠高血圧マウスでは、胎児の体重が低く、母親マウスや産まれてきたマウスの死亡率が高いことが知られていました。このような妊娠高血圧症候群の症状は、酸化ストレスのレベルを下げたところ、悪化しました。逆に、酸化ストレスのレベルを上げたところ、驚いたことに、妊娠高血圧症候群の症状が大幅に改善されました。

妊娠高血圧マウスではなく、通常の妊娠中のマウスを用いて酸化ストレスのレベルを変化させても、母体・胎児ともに影響は観察されませんでした。

研究グループでは、生体内の酸化ストレスが「Nrf2」と呼ばれるタンパク質によって軽減されることを発見していました（【説明】で後述）。今回の研究では、遺伝子改変や薬剤投与の手法を用いて妊娠高血圧マウスのNrf2の活性を変化させることにより、酸化ストレスのレベルを増減させ、その影響を検討しました。

妊娠高血圧マウスでは、20%程度のマウスが妊娠中に死亡しましたが、酸化ストレスレベルを下げたところ、約40%のマウスが死亡してしまいました。一方、酸化ストレスレベルを上げたマウスでは、死亡率を5%以下に抑えることができました（図2）。以上の結果は、ヒトの妊娠高血圧症候群に対する抗酸化剤の効果を検討した大規模研究の結果と類似しています。

次に、酸化ストレスが妊娠高血圧症候群の症状を改善するしくみを明らかにするために、胎盤の解析を行いました。妊娠高血圧マウスの胎盤では、血管の数が少ないことが知られていましたが、酸化ストレスのレベルを下げたところ、さらに減少しました（図2）。逆に、酸化ストレスのレベルを上げたところ、妊娠高血圧マウスでも正常妊娠マウスと同程度の血管が形成されることがわかりました。この点について詳細な解析を行い、酸化ストレスが妊娠高血圧症候群の胎盤内で血管の細胞を増殖させるはたらきがあることを明らかにしました。

【今後の展開と応用への期待】

酸化ストレスは、細胞を障害する悪玉因子と考えられてきましたが、今回の成果により、妊娠高血圧症候群の症状を改善させる善玉因子としての効果があることが

示されました。また、妊娠高血圧症候群によって発育不良となった胎盤血管に対し、酸化ストレスが血管の成長を促す作用を持つこともわかりました。

妊娠高血圧症候群は、母体と胎児の双方の健康を脅かす疾患です。妊娠高血圧症候群の病態は複雑で、発症や悪化の原因がわかっていません。今回の発見は、妊娠高血圧症候群における酸化ストレスの意外な効果を明らかにしたものであり、病態解明と治療法開発に繋がることが期待されます。

なお、本研究は文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）および日本心臓血圧研究振興会の支援を受けて行われたものです。

【説明】

※ **酸化ストレス**：活性酸素種などの細胞に傷をつける分子が細胞内に溜まった状態。本研究グループでは、**Nrf2** というタンパク質が酸化ストレスを除去する重要な役割を担っていることを世界に先駆けて発見し、研究を進めています。今回の研究では、**Nrf2** の遺伝子改変や **Nrf2** 活性化剤投与の手法によって、妊娠高血圧マウスにおける **Nrf2** の活性を変化させ、酸化ストレスのレベルを操作しました。

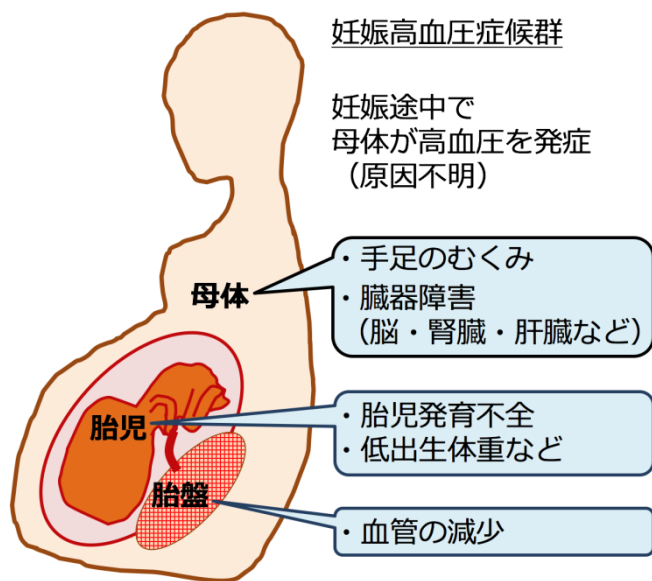


図 1：妊娠高血圧症候群

妊娠高血圧症候群は、かつて妊娠中毒症とも呼ばれた疾患であり、妊娠の中期から高血圧を発症します。妊娠高血圧症候群は、胎児の成長を障害し、母体にも臓器障害などの致命的な影響を及ぼすことがあります。胎盤に張り巡らされた血管を介して、母体と胎児は栄養素や酸素を交換していますが、妊娠高血圧症候群では胎盤の血管が減少していることが知られています。妊娠高血圧症候群の発症や悪化の原因はわかっていません。

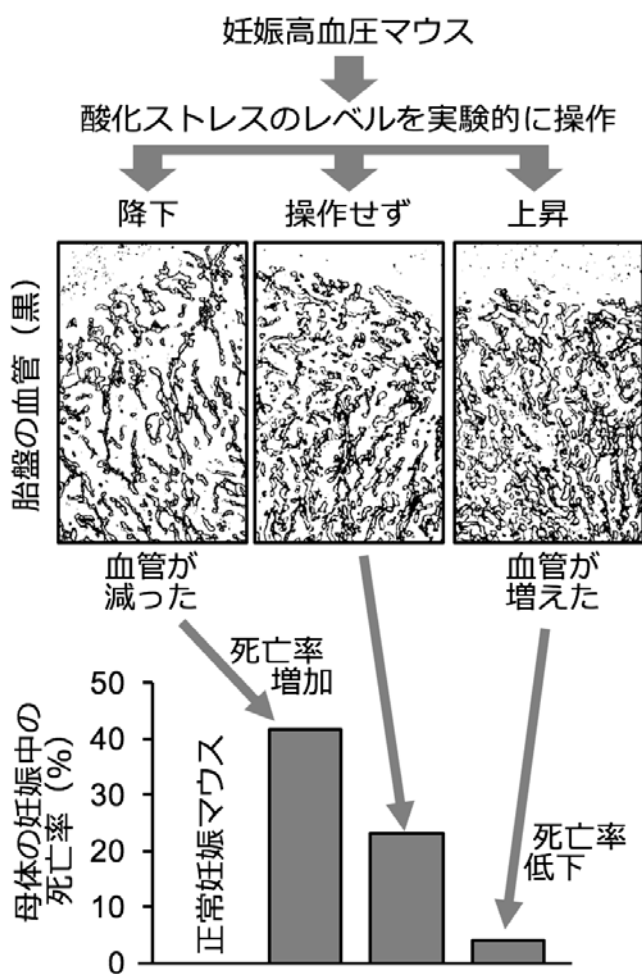


図 2：研究成果の概要

妊娠高血圧マウスでは、胎盤の血管が減少することが知られていましたが、妊娠高血圧マウスの酸化ストレスのレベルを下げたところ、さらに胎盤の血管が減少し、死亡率が増加しました。一方、酸化ストレスのレベルを上げたところ、胎盤の血管が増加し (右の写真)、死亡率を低下させました。これらの結果から、妊娠高血圧症候群では、酸化ストレスが胎盤の血管を増加させ、母体と胎児の病態を改善することがわかりました。

【論文名】

Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes

(Nrf2 の不活性化は妊娠高血圧症候群モデルマウスの胎盤における血管新生を促進し、母体と胎仔の症状を改善する)

【著者名】

Masahiro Nezu (柵津昌広), Tomokazu Souma (相馬友和), Lei Yu, Hiroki Sekine, Nobuyuki Takahashi, Andrew Zu-Sern Wei, Sadayoshi Ito, Akiyoshi Fukamizu, Zsuzsanna K. Zsengeller, Tomohiro Nakamura, Atsushi Hozawa, S. Ananth Karumanchi, Norio Suzuki (鈴木教郎), Masayuki Yamamoto (山本雅之)

下線は責任著者

【掲載誌】

Science Signaling (サイエンス・シグナリング)

米国科学雑誌 *Science* (サイエンス) 誌の姉妹誌として、細胞生物学の分野で重要な論文を掲載する雑誌。2015年のインパクトファクターは 7.4

<問い合わせ先>

【研究内容に関すること】

東北大学大学院医学系研究科 酸素医学分野
准教授 鈴木 教郎 (すずき のりお)

Tel : 022-717-8206

Fax : 022-717-8090

E-mail : sunorio@med.tohoku.ac.jp

【報道に関すること】

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構
長神 風二 (ながみ ふうじ),
影山 麻衣子 (かげやま まいこ)

Tel : 022-717-7908

Fax : 022-717-7923

E-mail : f-nagami@med.tohoku.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

Tel : 022-717-7891

Fax : 022-717-8187

E-mail : pr-office@med.tohoku.ac.jp