

—グラビアー—

新規子宮内胎児発育不全モデルマウスの構築～さまざまな要因からの検討～

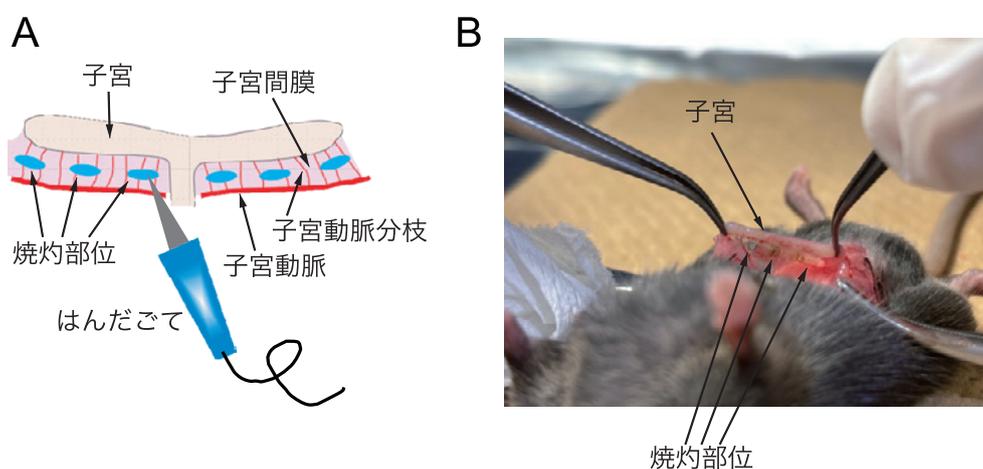
根岸 靖幸^{1,2} 伊東 杏奈³ 小山奈那佳³¹日本医科大学微生物学・免疫学教室²日本医科大学女性診療科・産科³日本医科大学医学部Development of novel mouse models for fetal growth restriction:
insights from multiple etiological factorsYasuyuki Negishi^{1,2}, Anna Ito³ and Nanaka Oyama³¹Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School²Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School³School of Medicine, Nippon Medical School

図1

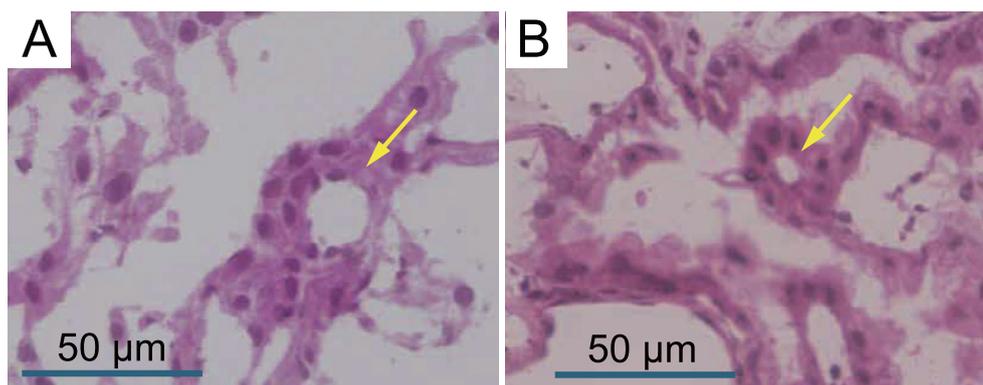


図2

子宮内胎児発育不全 (fetal growth restriction : FGR) は、胎児が本来有すべき発育能を十分に発揮できない病態であり、周産期死亡や長期予後不良の主要因である¹。近

年、胎内環境が出生後の生活習慣病リスクを規定するという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説²の観点からも、その重要性は大きい。

連絡先：根岸靖幸 〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学微生物学・免疫学教室

E-mail: negi@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

胎盤形成不全はFGRの重要な要因であり、流産・早産のほか妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP) の発症にも密接に関連する³。一方で、FGRには炎症、感染、母体基礎疾患など多因子が関与することが知られており、発症機序の解明は十分とは言えず、有効な治療法も確立されていない。こうした背景から、疾患メカニズムの理解と新規治療戦略の開発には、動物モデルを用いた基礎研究が不可欠である。そこで我々は、妊娠マウスを用いた複数のFGRおよびHDPモデルの構築を進めている。

現在我々は、生後6週齢のメスマウスの子宮動脈分枝をはんだごとを用いて焼灼し、その後妊娠させることで、FGRおよびHDPを発症するモデルを確立している(図1)。この時、脱着膜内の螺旋動脈の狭小化を認めており(図2)、本モデルは、子宮筋腫や腺筋症などによる慢性的胎盤血流障害に起因するFGRおよびHDPを模倣すると考えている。

第二に、妊娠初期に軽微感染を模倣した少量リポポリサッカライドを投与することで、流産を伴わずにFGRを誘導できることを見出している。これは妊娠初期環境が妊娠転帰に影響する可能性を示し、プレコンセプション・ケアの重要性を支持する(未発表データ)。

さらに、炎症性サイトカインIL-18欠損マウスでは、FGRおよびHDP様表現型が誘導され、適切なIL-18シグナルが胎盤形成と胎児発育に必須であることを報告した⁴。

以上より、我々は多角的アプローチによりFGRおよびHDPの病態解明と治療標的探索を進めている。

図1 子宮動脈分枝焼灼による子宮内発育不全モデルマウスの作成。(A) モデルマウス作製のシェーマ。概ね1/2~1/3の領域(横の長さ)を目安に焼灼する。(B) 実際のマウス処置。生後6週齢のメスマウス(C57/BL6)を用いる。

図2 妊娠10.5日目の胎盤脱着膜中の螺旋動脈(黄色矢印、HE染色)。(A) Shamマウスおよび(B) 子宮動脈分枝焼灼マウス。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. Kamphof HD, Posthuma S, Gordijn SJ, Ganzevoort W: Fetal Growth Restriction: Mechanisms, Epidemiology, and Management. *Matern Fetal Med* 2022; 4: 186-196.
2. Lu HQ, Hu R: Lasting Effects of Intrauterine Exposure to Preeclampsia on Offspring and the Underlying Mechanism. *AJP reports* 2019; 9: e275-e291.
3. Roberts JM, Hubel CA: The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009; 30 Suppl A: S32-37.
4. Ino H, Negishi Y, Horii Y, et al: IL-18 produced by pregnant uterus promotes essential inflammatory responses and fetoplacental growth. *Cell Rep* 2025 (in press).

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。