

公益財団法人 三重医学研究振興会
令和4年度医学助成金研究成果報告書
令和5年2月15日

三重医学若手研究者賞 医学研究部門

報告者 真川祥一 36歳

所属 三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター 助教 (産婦人科)

・受賞の感想と今後の抱負

この度は荣誉ある賞にご選出賜り誠にありがとうございます。本研究は子宮内胎児感染という、臨床現場で直接評価できない領域に対して、胎児心拍変動というパラメータを用いて感染の発症と進行を評価できる可能性について評価する研究です。胎児の感染や炎症暴露に耳を傾けることで、適切なタイミングでの医療介入が可能になり、母体および胎児にとってより安全な医療を展開できると確信しており、そうなるように邁進して参りたいと存じます。

・受賞テーマ

胎児の子宮内感染発症および重症化をリアルタイムで評価するための心拍再変動 (Fetal Heart Rate Variability: FHRV) 解析による分娩監視指標の開発：子宮内感染の赤ちゃんから発する SOS サインを掴むために)

・研究の概要と将来展望

妊娠中、特に分娩の時期に発生した胎児に対する感染/炎症やこれに伴う低酸素といったストレスについて、胎児への影響を評価した知見はこの10年で蓄積されている。しかし、その多くは損傷を受けた組織を液性標本で評価したものであり、上述したストレス暴露による時系列的な胎児の生理学的な変化および重症度による違いを評価したものは少ない。臨床現場における胎児感染の評価方法は母体の感染兆候を評価することや羊水採取による評価にとどまっており、胎児を直接評価するツールが無いことが現状における課題である。本研究は胎児心拍数変化から胎児の心拍変動というパラメータを抽出し、客観的な児の健康度評価が可能か検証したものである。本研究は分娩時の客観的な指標によるリアルタイムでの評価を行い、適切なタイミングで帝王切開といった医療介入を行い児の神経予後悪化を防ぐことを最終目的とした一連の研究において、動物を用いた生理学的機序の解明とヒト研究への応用に向けての橋渡しの研究に位置づけられる。

関連分野における本研究の特筆すべき点

胎児の感染・炎症暴露や低酸素に伴う脳損傷や自律神経活性の変化について、動物研究によ

ってそのメカニズムはこの 10 年間で多くの研究がなされてきた。分娩期の子宮収縮に伴う一過性の低酸素環境については、動物を用いた臍帯反復閉塞モデルによって継時的なバイタルサインの変化および胎児脳組織の評価がなされてきた。早産の羊モデルを用いた研究では臍帯閉塞に伴う低酸素により白質の萎縮、脳室肥大、明らかな嚢胞性白質病変などが観察された (Benjamin AL, Brain Commun 2021)。また、これと関連して臍帯閉塞による FHRV の変化についても動物モデルを用いて評価されており、重度の低酸素環境下では FHRV は長期間抑制され、FHRV が治療や介入が最も効果的と思われる脳損傷の早期マーカーとなる可能性が示唆されている (Yamaguchi, J Physiol 2018)。

一方、低酸素と比較し少ないものの、胎内炎症と脳損傷についても報告が散見されている。妊娠中期の子宮内感染に対する暴露により胎児白質の成熟障害が示唆されており、臍帯閉塞のような急激な低酸素でなくても慢性的な炎症が胎児の脳に影響することが報告されている (Bennet L, J Reprod Immunol 2018)。LPS 暴露によりグリオシスの増加や脳波の抑制の報告も見られる (Galinsky R, J Neuroinflammation 2020)。これらの研究は子宮内感染を発生させた動物の組織や脳波を評価したものであり、こうした情報は背景の生理学的な機序を解明する上では重要ではあるが、臨床応用を考慮する上ではハードルが高く、子宮内感染の胎児の状態が悪化しているのかどうか評価する方法はなく、胎児感染はいわばブラックボックスの状態であった。本研究はこうした状況のなかで非侵襲的な方法で胎児評価を可能にすることができる可能性を秘めており、特に胎児の状態悪化および感染が発生しやすい分娩時期の評価が可能になれば適切なタイミングでの娩出が可能となりうる。これまでの知見を臨床応用する上で重要な研究と考えている。

本研究の将来期待される点

本研究では羊という大動物を用いて、LPS による子宮内感染を惹起することで、胎児血圧や心拍数および FHRV がどのように変化するのか評価した。また、感染の悪化パターンの違いにより、これらのパラメータの違いに変化が生じることも明らかになった。これまでの報告では、胎児感染の予後不良因子として胎児の低血圧の存在が報告されていたが、実臨床ではヒト胎児の健康度、特に分娩時の健康度を評価するツールは専ら胎児心拍数モニタリングによるものであり、こうした予後不良については評価できず、他の方法で胎児を直接評価する方法が存在しないことが課題であった。FHRV を用いた本研究の結果は、胎児感染に伴う低血圧の存在を、胎児心拍数データを応用したパラメータで評価しうることを示唆した画期的なものであった。現在、本研究を応用しヒト胎児から心電図データを採取し、リアルタイムで FHRV を解析し、感染の存在や悪化を評価できるか研究している段階であり、将来、より鋭敏に胎児感染を評価し、適切なタイミングで医療介入を行うことで胎児の予後不良な状態を回避できることが期待される。

本研究に関連する代表的な原著論文

Fetal heart rate variability is a biomarker of rapid but not progressive exacerbation of inflammation in preterm fetal sheep.

Shoichi Magawa, Christopher A Lear, Michael J Beacom, Victoria J King, Michi Kasai, Robert Galinsky, Tomoaki Ikeda, Alistair J Gunn, Laura Bennet

略歴

2012年3月31日 三重大学医学部医学科 卒業
2012年4月1日 三重県厚生連松阪中央病院 初期研修
2014年3月31日 三重県厚生連松阪中央病院 初期研修 修了
2014年4月1日 三重大学産婦人科学講座 医員 三重大学病院 産婦人科 医員
2015年4月1日 済生会松阪総合病院 産婦人科 医員
2016年10月1日 愛媛県立総合病院 産婦人科 医員
2017年4月1日 三重大学産婦人科学講座 医員 三重大学病院 産婦人科 医員
2019年4月1日 2019年4月から2021年3月まで Auckland university physiology department にて研究員として勤務
2021年4月1日 三重大学産婦人科学講座 医員 三重大学病院 産婦人科 医員
2021年5月1日 三重大学附属病院臨床研究開発センター 助教

専門分野

周産期医学

資格

医学博士

日本産婦人科学会専門医