

## 論文の内容の要旨

論文題目 流産の病理学的因子としての精神的ストレスの検討

氏名 長坂 貴顕

繰り返す流産や死産のため生児を獲得できない状態を不育症と呼ぶ。流産の体験は不育症女性に対して強い精神的ストレスを与え、抑うつや不安障害が重度なレベルに達している場合も多い。不育症女性ではそうした精神的ストレス状態が改善しないことが次回妊娠においてさらなる流産発生の要因となる可能性について指摘されているがそれに関してのエビデンスは確立していない。また、分子生物学的な観点から精神的ストレスが妊娠に対してどのような変化を生じるのかは未解明である。そこで、本研究では抑うつ状態（精神的ストレス）が流産発生に与える影響について解明することを目的として、1：不育症患者における抑うつと次回妊娠帰結の関係、2：流産マウスモデルにおける精神的ストレスの影響の2つの課題について検討を行った。

### 1. 不育症患者における抑うつと次回妊娠帰結の関係

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科の不育症専門外来を2010年から2015年の期間に初診した不育症女性を対象に後方視的検討を行った。K6質問紙表は気分障害の評価に広く使用されており、6つの質問項目についてその程度を記載する形式で、15点/30点以上のスコアを示す集団の約半数が何らかの気分障害や不安障害を有することが報告されている。不育症専門外来では初診時に一般的な不育症の原因に関する説明を含めたカウンセリングを行う。その後4-6週の期間で不育症原因検索のスクリーニングを実施した後、その結果に基づいて次回妊娠における対応を決定する。何らかの不育症原因因子が見出された場合にはそれに応じた治療介入を行った上で次回妊娠に臨む。一方で特定の原因因子が見出されない場合には、次回妊娠中は自然経過観察を行うこととした。K6による抑うつ状態の評価を初診時および次回妊娠に向けた方針に関する説明を受けた後の2回行った。また、また、初診時にスクリーニング採血を行い、その1項目として血清コルチゾール濃度を測定した。血清コルチゾールはマウスにおける血清コルチコステロンと同様に精神的ストレスマーカーとしての意義を持つ。K6のスコアとコルチゾールの関係、K6スコアと不育症外来受診後最初の妊娠における予後（妊娠帰結）との関連について解析を行った。観察期間中に2回のK6スコア評価が行われ、不育症外来受診後の妊娠帰結が確認できた164例を対象にして検討した。2回のK6スコアについて、初診時（1回目）には気分障害・不安障害の可能性が高いとされる15点以上の割合が32%であったのに対して、不育症外来での原因検査、次回妊娠への方針決定後（2回目）では15%に減少しており、1回目と2回目の間で64%の例でスコアの改善が認められた。1回目K6が15点未満を低ストレス群（114例）、15点以上

を高ストレス群 (50 例) に分け、1 回目と 2 回目の間のスコアの改善点数と妊娠帰結の関連について調べた。低ストレス群ではスコアの改善と妊娠帰結の間に有意な関連を見出せなかった。一方で高ストレス群では改善点数が高いほど次回妊娠での流産率が低下する (ロジスティック回帰分析、 $p=0.05$ ) 傾向にあった。この高ストレス群をさらに、不育症原因因子の有無で分けて解析した結果では、原因因子あり群では改善点数と流産発生の間に関連を認めない ( $p=0.42$ ) のに対して、因子不明群では改善点数が高いと有意に流産率が低下するということが確認された。以上より、初診時に K6 スコアにおいて強い精神的ストレス状態を示しており、専門外来受診後も K6 の点数改善が乏しい女性では、コルチゾール値が高く、その後の妊娠において流産頻度が高いことが示唆された。

## 2. 流産マウスモデルにおける精神的ストレスの影響

DBA/2J 雄と CBA/J 雌の交配では一般的なマウス交配と比較して高頻度に流産を生じることが知られている。この易流産性交配モデルに対して、身体的拘束ストレス負荷を行い流産率の変化について検討した。身体的拘束は妊娠 5.5 日から連日 4 時間/日で 3 日間拘束器具内にマウスを入れることで身体的拘束ストレスを与え、妊娠 13.5 日に流産発生率を検討した。マウスにおいてコルチコステロンは精神的ストレスに反応して血清中濃度が上昇するため、精神的ストレスに対するバイオマーカーとして利用される。本研究における身体的拘束ストレス中の血清コルチコステロン値の変化を調べたところ、拘束開始直後より上昇がみられ 4 時間の拘束時間中持続的に高値を示した。そして拘束終了後には拘束前と同じレベルにまで速やかに低下することが確認できた。流産率の結果では、個体別の全流産胎仔数に対する流産胎仔数の割合は、拘束ストレス群  $34.1 \pm 20.1\%$ 、コントロール群  $25.0 \pm 14.2\%$  であり、拘束ストレス群で流産率の有意な増加 ( $p=0.042$ ) を確認した。以上の結果より、易流産性交配モデルに対する身体的拘束のストレスは血清コルチコステロン値の上昇を生じ、さらに流産発生率を増加させることが明らかとなった。また、身体拘束ストレス後に血清中の TNF- $\alpha$ 、C5/C5a、sICAM-1 などの炎症性メディエーターの濃度が増加していることを確認した。

抑うつを生じる精神的ストレスは流産率を上昇する因子となる。臨床データに基づく解析では不育症女性では抑うつ状態が改善しない場合にはその後の妊娠においてさらなる流産が誘発される可能性があることを確認した。マウスモデルでは精神的ストレスに伴う流産発生の背景には、補体やサイトカインの作用に伴う炎症性反応を惹起する免疫学的システムの変化が存在することが示唆された。