

231-am06

胎児発育遅延の新規動物モデルの確立：緩徐かつ持続的な胎児への血流低下の再現

○小野田 淳人^{1,2}, 北瀬 悠磨¹, 辻雅 弘^{3,4}, 早川 昌弘¹, 佐藤 義朗¹ (¹名古屋大学医学部, ²学振特別研究員 PD, ³国立循環器病研究センター, ⁴京都女子大学家政学部)

【背景・目的】神経発達障害の発症率低下に向け、リスク因子である胎児発育遅延の理解が求められている。胎児発育遅延は、汚染物質などによる体外刺激や母胎環境の変化に起因する胎児への血流不全が主要因の一つである。胎児発育遅延の理解に向け、胎児への血流を低下させた動物モデルが必要になるが、既存モデルでは、血流を一過性的に完全遮断するため胎児発育遅延の再現が困難であった。本研究では、緩徐かつ持続的な血流低下を再現した新規モデルの確立を目的とし手行った。

【方法】吸水により緩徐に膨張するアメリロイドコンストリクター (AC) を用いて、妊娠 17 日目のラットの子宮動脈、卵巣動脈を狭窄することで胎児発育遅延モデルを作製した。内径 0.40 mm または 0.45 mm の AC を装着して、子宮内血流量の経時的変化、仔の体重推移と行動変化、大脳皮質及び海馬における神経細胞数を評価した。

【結果】血流測定の結果、AC 装着による子宮内血流量の緩徐な低下が認められ、妊娠 20 日には内径 0.40 mm の AC により 60%、内径 0.45 mm の AC により 70%まで低下した。体重推移では、両方の AC 装着群で、生後 3 日から 22 日まで偽手術群に対して慢性的な減少が認められた。行動試験の結果、生後 8 日における背地走性の低下、生後 1 ヶ月における協調運動能と運動学習能の低下、生後 5 ヶ月での認知機能と空間作業記憶の低下が AC 装着群で認められた。さらに、生後 2 ヶ月の AC 装着群で、運動と記憶を司る大脳皮質及び海馬において神経細胞数の減少が認められた。

【考察・結論】本研究により、緩徐かつ持続的な胎児への血流低下を再現した新規モデルの作製に成功した。さらに、AC 内径を変えることで、血流の段階的な抑制が可能であることを示した。仔の形態・機能的変化では、臨床上で認められる胎児発育遅延に近い表現型を示していた。本モデルの確立は、胎児発育遅延に伴う神経発達障害の病理病態、発症機序の解明に貢献し、その治療と予防に繋がると期待される。