

マウスにおける正常妊娠と子癇前症での睡眠変化 ～母子の健康改善へ、あらたな道しるべ～

研究成果のポイント

1. 妊娠中期から後期にかけて、正常な野生型マウスのノンレム睡眠量は増加することを発見しました。
2. 妊娠時に発症する子癇^(注1)を研究する上で、子癇前症モデルマウスが有用であると考えられました。
3. 妊娠中の睡眠変化を詳しく調べていくことで、母子健康改善や治療につながることを期待されます。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)の小宮春奈(大学院学生)、柳沢正史教授らの研究グループは、正常なマウスでは、妊娠中期から後期にかけてノンレム睡眠量が増加し、覚醒時間が減少することを発見しました。

妊娠中、女性の身体にはさまざまな変化が現れ、入眠障害や夜間覚醒などの睡眠障害をきたしやすくなります。子癇、子癇前症という疾患も知られています。しかし、妊娠中の睡眠検査は、身体的な負担になることから、詳細は調べられてきませんでした。

本研究では、健康な妊娠マウスにおける睡眠の変化を解明するとともに、子癇前症モデルマウスでは、血圧が急激に上昇する妊娠後期に、脳波の周波数の全般的な低下(徐波化^(注2))が見られ、血中の物質が不用意に脳に入るのを制限するしくみである血液脳関門^(注3)が一部破綻していることが明らかになりました。この病態は、ヒトにおける子癇発作時の病態とさまざまな点で類似しており、このマウスが子癇モデルマウスとして有用であると考えられます。

本研究の成果は、2018年3月1日に睡眠研究の国際誌「SLEEP」で公開されました。

研究の背景

妊娠中、女性の身体には変化が現れ、仰向けに寝ることが困難だったり、膀胱が圧迫されて頻尿になったりすることなどにより、入眠障害や夜間覚醒などの睡眠障害をきたしやすくなります。妊娠中の睡眠障害は母体だけでなく、胎児や出生児へさまざまな影響を及ぼすことが知られてきており、重要な社会問題の一つです。しかしながら、正確な睡眠測定検査は妊婦への負担になることから、妊娠中の睡眠変化の実体はまったく明らかになっていませんでした。また、妊娠中に比較的多い合併症として、妊娠を契機に発症する高血圧、子癇前症があります。子癇前症の原因は明らかになっていませんが、重篤な場合は子癇という痙攣発作を起こすこともある疾患です。

研究グループは、妊娠中の睡眠調節メカニズムの全容解明を目指すことにしました。

研究内容と成果

まず最初に、基礎的なデータを得るために、妊娠前後の野生型マウスについて脳波と筋電図を連続測定し、睡眠覚醒状態を評価しました。また、子癇前症のモデルマウスを用いて上記と同様の測定を行ない、特に妊娠後期の急激な血圧上昇が睡眠覚醒状態や脳波に対してどのような影響を及ぼすかについて評価しました。

その結果、妊娠中、睡眠深度の指標とされるノンレム睡眠のデルタ波成分(1-4ヘルツ)の割合には変化がありませんでしたが、妊娠中期から後期にかけて、ノンレム睡眠量は増加し、覚醒時間は減少していました。ただし、妊娠後期には、ノンレム睡眠時間も覚醒時間も長続きしなくなる傾向がありました。一方、レム睡眠の量は妊娠期間を通じてほぼ一定でした。

これらの結果から、妊娠中期から睡眠必要度が増加することがわかりましたが、この変化は、妊娠が母体に与える負担を考えると理にかなっているといえます。一方、妊娠期間中、レム睡眠には変化がなかったことから、レム睡眠とノンレム睡眠は異なる機構で制御されていることが示唆されます。

子癇前症モデルマウスでは、血圧が急激に上昇する妊娠後期において、脳波の全般的な徐波化^(注2)が見られました。この現象は、高血圧の治療薬として用いられている降圧剤オルメサルタンの投与により改善されることが確認されました。また、約半数のマウスでは、子癇発作に類似した脳波・筋電図の変化および体動が観察されましたが、この異常な状態は分娩後には速やかに改善することもわかりました。異常な状態にあるマウスを詳しく調べたところ、血中の物質が不用意に脳に入るのを制限するしくみである血液脳関門が一部破綻していることが明らかになりました。この病態はヒトにおける子癇発作時の神経生理学的変化と様々な点で類似しています。子癇前症モデルマウスは、子癇モデルマウスとしても有用であると考えられます。

今後の展開

妊娠中の睡眠障害は、高頻度で見られるものの、その神経科学的なメカニズムは明らかではありませんでした。本研究成果をもとに、睡眠の状態変化や神経科学的側面についてさらに詳しく調べていくことで、妊娠中の母子健康改善や治療につながることを期待されます。

参考図

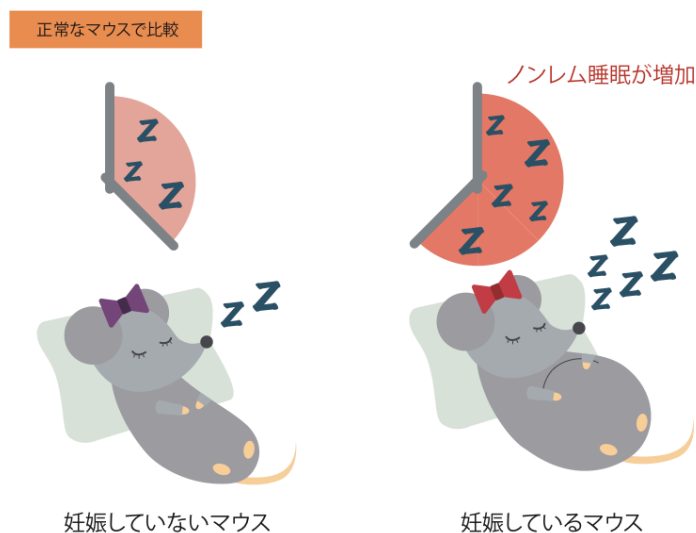


図1 正常妊娠における睡眠変化

子癇前症のマウスと比較

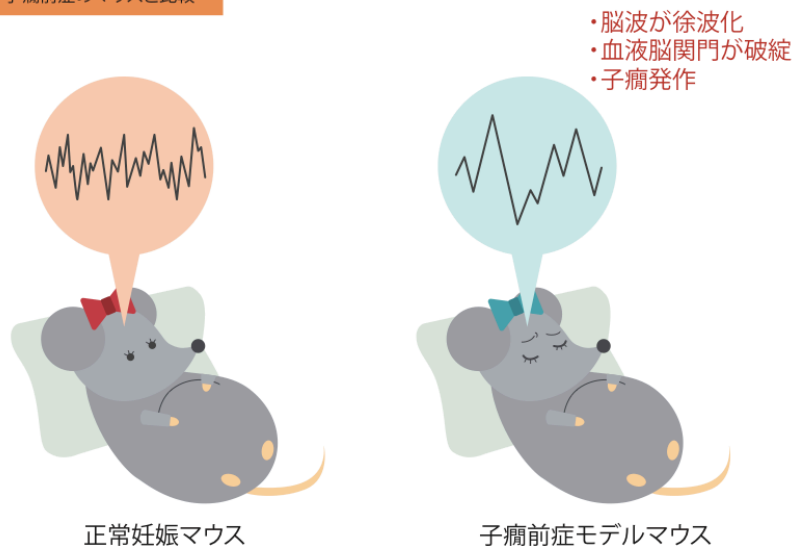


図2 子癇前症における変化

用語解説

注1) 子癇前症(しかんぜんしょう)、子癇(しかん)

妊娠を契機に発症する高血圧を特徴とする疾患。別名妊娠高血圧症候群。悪化すると意識消失や痙攣発作などを伴う子癇を発症する。

注2) 脳波の徐波化

脳波の周波数(波の早さ)が正常の状態より低くなる(ゆっくりになる)こと。

注3) 血液脳関門

血管から脳へ移行する物質を選択・制限するしくみ。血液中の限られた物質以外は簡単に通さないことで、脳を毒性物質から守る役割を果たしている。

掲載論文

【題名】 Sleep/wakefulness behaviors in mice during pregnancy and pregnancy-associated hypertensive mice (妊娠マウスと妊娠高血圧マウスにおける睡眠覚醒行動)

【著者名】 Haruna Komiya, Chika Miyoshi, Kanako Iwasaki, Noriko, Hotta-Hirashima, Aya Ikkyu, Satomi Kanno, Takato Honda, Masahiko Goshō, Hiromi Hamada, Toyomi Satoh, Akiyoshi Fukamizu, Hiromasa Funato, Masashi Yanagisawa

【掲載誌】 SLEEP

DOI: 10.1093/sleep/zsx209

問い合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIS)広報連携チーム

住所 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1 睡眠医科学研究棟

E-mail wpi-iis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp

電話 029-853-5857