

令和元年6月3日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18095

研究課題名(和文) 早産低出生体重児における腎毛細血管減少および多血症の解明

研究課題名(英文) Polycythemia and peritubular capillary rarefaction in neonates born preterm and low birth weight

研究代表者

浅田 礼光(Nariaki, Asada)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・共同研究員

研究者番号：20757439

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は超低出生体重児の腎臓で尿細管周囲毛細血管密度が低下することを報告した。本研究課題では、超低出生体重児に特有の腎臓の毛細血管新生を阻害している要因の解明を目的とした。

超低出生体重児の加療で頻繁に使用される薬剤の一つに糖質コルチコイドがある。糖質コルチコイドが発達過程の血管にどのような影響を与えるのか調べた。糖質コルチコイドを生後からマウス仔に投与開始したところ、有意な腎毛細血管の減少が確認された。以上から、糖質コルチコイドは腎毛細血管発達に影響すると考えた。今後、さらなる研究を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児医療の進歩に伴い早産児の生存率は飛躍的に向上した。しかし、早産児に特有の合併症が認められるようになった。その多くは未だ発症機序が不明である。我々は初めて、超低出生体重児が思春期にかけて多血になることを報告している。その発症機序は全く不明であった。本研究では早産児の治療に頻繁に使用される糖質コルチコイドに着目した。本薬剤は治療に必須であるが、その長期的な影響については不明な点が多い。我々は糖質コルチコイドがマウスにおいて腎臓の毛細血管発達に影響を与えることを発見した。その詳細は分子機序は今後解明予定である。

研究成果の概要(英文)：The cause of reduced peritubular capillary density (PCD) in the kidney was investigated. Glucocorticoid (GC), which is one of the most frequently used medicine in neonatology, was shown to reduce PCD when administered for neonatal mice. GC might be one of the major causes of reduced PCD in those who are born as extremely low birth weight infants.

研究分野：小児科学

キーワード：早産児

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胎児期から新生児期は臓器が急激に発達する為、血管新生および赤血球による酸素供給が重要である。重度の貧血や血管新生障害は、臓器発達を妨げ機能や予備能の低下を招く。早産児はエリスロポエチン(EPO)欠乏性の貧血および血管新生障害を来す(Mikael Norman Acta Paediatr. 2008)。そのため、未熟児貧血や血管新生障害による未熟児網膜症、脳血管障害、脳血管の構築変化、ネフロン減少、高血圧、インスリン抵抗性など、生涯にわたり様々な影響を受ける。周産期環境が生活習慣病発症に関わる事は Developmental Origins of Health and Disease (DoHAD)仮説として知られており、周産期の重用性が注目されつつある。しかし、早産で未熟児貧血や血管新生が障害される機序は不明である。

腎臓は低酸素な臓器であり、組織酸素濃度変化を鋭敏に検出することでEPOを産生する。腎臓の低酸素環境は、血管密度、動静脈の対交流系、尿細管酸素消費によって制御されている。腎臓は低酸素が進行するとEPO産生を増やすことで多血に至るが、これまでに早産児や低出生体重児で多血を報告した論文は存在しない。

日本では生殖医療の進歩や高齢出産の増加に伴い、早産が全出産の約10%を占めており、今後更に増加する可能性がある。早産児における病態の解明は急務である。

### 2. 研究の目的

本研究は早産や子宮内環境不良が血管新生に与える影響の解明を通し、胎児期後期の血管新生のメカニズムの解明を目的とした。腎臓では血管新生が組織酸素濃度およびEPO産生量を制御しているため、早産児の生後急性期の未熟児貧血および成長後の多血症について検討した。

### 3. 研究の方法

マウスを用い、周産期環境が脳および腎臓の血管発生に与える影響を調べた。腎臓においては血管密度に加え、尿細管機能と腎臓酸素濃度の関係も検討した。

早産患者の臨床データおよび腎生検組織の解析により、早産児における生後間もない貧血(未熟児貧血)の相関因子、成長過程における多血症の相関因子を調べた。

### 4. 研究成果

未熟児貧血の原因を調べるため、生理的に早産であるマウスの生後早期のタイミングを解析した。生後7日目と14日目を比較すると、同程度(ヘマトクリット30%程度)の貧血を呈したにも関わらず、エリスロポエチンは生後14日目でしか上昇していなかった。生後7日目の貧血かつEPOが十分に産生されていない状態を未熟児貧血モデルとして使用することにした。低酸素領域を可視化できるピモニダゾール染色を行ったところ、生後14日目に比べ生後7日目の方が酸素濃度が高いことが明らかになった。このため、未熟児貧血は貧血であるにも関わらず腎臓が低酸素にならないためEPO産生量が増加しないと考えられた。血管内皮染色およびCD31 mRNA発現量解析により血管密度を評価したところ、生後7日目と14日目では同程度であり、血管新生の差による酸素濃度の違いではないと考えられた。腎臓は血管に加え、尿細管酸素消費によっても酸素濃度が制御されており、早産児では尿細管機能が特に未熟であることが知られている。生後14日目および7日目において尿細管再吸収を薬剤により抑制または亢進することで、EPO産生量がそれぞれ低下または増加することが判明し、尿細管機能の未熟性がEPO欠乏の原因と考えられた。早産児において貧血と相関する因子を調べたところ、出生体重、出生週数、腎機能とは相関せず、尿細管機能(FENa, 尿中クレアチニン、β2ミクログ

グロブリン比)と相関することを確認した。以上から、早産児の EPO 欠乏性貧血は、尿細管の未熟性のため酸素消費が少なく腎臓の生理的低酸素環境が成立しないことが原因であると考えた。

超低出生体重児における多血症の頻度および危険因子を調べるため、低出生体重児として出生した 36 人を後方視的に解析した。多血は 33.3%で認められ、低出生体重、腎機能障害と有意に関係した。この結果から、早産、早産に伴う酸素化、子宮内低酸素および低栄養、生後の低酸素が血管新生を障害する可能性があると考えられた。

マウスを用いて周産期因子が血管新生に与える影響を解析した。超低出生体重児の加療で頻繁に使用される薬剤の一つに糖質コルチコイドがある。糖質コルチコイドが発達過程の血管にどのような影響を与えるのか調べた。糖質コルチコイドを生後 3 日目からマウス仔に投与開始したところ、生後 14 日目の解析で優位な腎毛細血管の減少が確認され、成熟マウスになってもその影響が残存していた。一方、血管新生に影響を与えていた生後の低酸素・高酸素モデルは、腎毛細血管の発達過程に一過性の影響を与えるだけで、成熟マウスでは優位な変化は認められなかった。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Nariaki Asada. Tubular immaturity causes erythropoietin-deficiency anemia of prematurity in preterm neonates. Sci Rep 2018;8(1):4448 査読あり

〔学会発表〕(計 8 件)

American Society of Nephrology  
Kidney Week 2017.

Nariaki Asada. Tubular Immaturity Underlies Erythropoietin-Deficiency Anemia of Prematurity.

2017 年

American Society of Nephrology  
Kidney Week 2017.

Nariaki Asada, Kazuya Matsumura, Yohei Matsuzaki, Kazushige Ikeda, Midori Awazu. Polycythemia in Subjects Born with a History of Preterm Birth and Extremely Low Birth Weight.

2017 年

第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会

浅田礼光、松村和哉、松崎陽平、池田一成、粟津緑. Polycythemia in subjects born with a history of preterm birth and extremely low birth weight.

2017 年

第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会

浅田礼光. 腎臓における EPO 産生開始の機序解明および EPO 欠乏性未熟児貧血の治療法の検討

2017 年

第 60 回日本腎臓学会学術集会総会

浅田礼光. 腎臓における EPO 産生開始の機序解明および EPO 欠乏性未熟児貧血の治療法の検討

2017 年

第 120 回日本小児科学会学術集会

浅田礼光, 松村和哉, 松崎陽平, 池田一成, 粟津緑. 超低出生体重で出生した児における多血症の検討

2017 年

第 120 回日本小児科学会学術集会

浅田礼光. 生後の酸素濃度変化が発生過程の脳および腎臓の血管新生に与える影響 2017 年

The 15<sup>th</sup> Japan Korea China

Nephrology Seminar 2017

Nariaki Asada, Kazuya Matsumura, Yohei Matsuzaki, Kazushige Ikeda, Midori Awazu.

Polycythemia in subjects born with a history of preterm birth and extremely low birth weight.

2017 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等(計 0 件)

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし