

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007-2008

課題番号：19599012

研究課題名（和文） 周産期脳障害の病態特異的な予防および治療にむけて

研究課題名（英文） Treatment and prevention for perinatal brain injury, based on the specific mechanism for immature brain.

研究代表者

富松 拓治（TOMIMATSU TAKUJI）

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：30346209

研究成果の概要：

新生児の未熟な脳においては、成人の脳とは決定的に性質が異なっていることをわれわれは現在まで明らかにしてきた。また新生児脳障害には体温（感受性が非常に高い）、感染（絨毛羊膜炎など臨床的によく経験される）など成人の脳障害とは異なる成因の存在が示唆されている。われわれはこれらの点に着目し、炎症のマーカーとして用いられているCRPが新生児脳障害の増悪因子として働いている可能性を見出した。また、βラクタム系の抗生物質を母体に用いることにより胎児虚血低酸素に対する耐性を得ることが出来ることを示唆し、成人とは違う予防法および治療法の存在とその開発につながる基礎的データを示した。この未熟脳に特有な性質や障害に着目した報告は非常に少ない。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000	0	1,000,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	270,000	2,170,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード： 周産期脳障害

1. 研究開始当初の背景

周産期医療の進歩によって低出生体重児や早産児の救命率や予後は飛躍的に改善されているが、その一方で新生児脳障害の頻度はこの数十年減少していない。新生児脳障害

の病態についてはほとんどが臨床的な観察に基づくものであり、有効な治療法も予防法も開発されていない。新生児脳障害の原因としては、分娩時の虚血低酸素だけではなく、

感染 (FIRS: Fetal inflammatory response syndrome) やその他の因子の関与も重要視されてきており、病態の基礎的メカニズムの解析や虚血低酸素以外の要因の解明また、それに基づいた予防および治療法の確立が急務である。

2. 研究の目的

胎児・新生児脳に特異的な性質と虚血低酸素以外の要因の解明 とくに感染に焦点を絞って検討する。

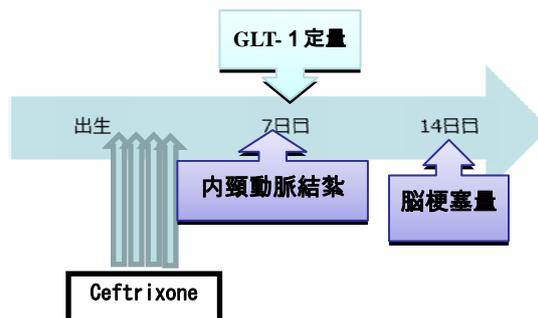
1) 感染については、炎症のマーカーである CRP が脳障害に与える影響についての報告が、海外でなされており、感染が大きな問題である周産期脳障害についてその影響を検討する。

2) また、虚血低酸素の障害が起きる前に軽度な虚血低酸素などの負荷を与えることで、虚血低酸素耐性を与えることが出来る (プレコンディショニング) の考え方をを用いて、 β ラクタム系の抗生物質が未熟脳のグルタミン酸トランスポーターの発現を上昇させ虚血低酸素耐性を上げるという仮説を検証する。

3. 研究の方法

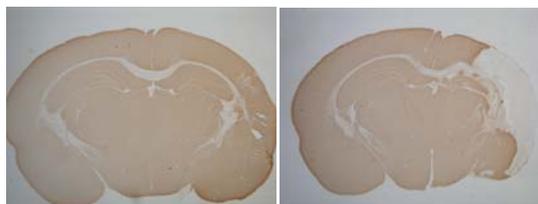
1) ヒトリコンビナント CRP (C-reactive protein) を新生仔ラットに投与し CRP そのものが神経細胞死に与える影響について検討した。生後 7 日後のラット新生仔を用い、CRP 投与後 30 分で虚血低酸素負荷を加え、脳障害の程度を組織的に検討した。

2) 生後 4 日前後のラット新生仔に Ceftriaxone を投与し、その後、生後 7 日において GLUT1 (Glutamate transporter-1) の未熟脳における発現を検討した (western blotting)。同日に脳に虚血低酸素負荷を加え、脳障害の程度を組織的に検討した。



4. 研究成果

1) CRP 投与群では、虚血低酸素による脳障害が増悪することを見出した。炎症のマーカーとして用いられている CRP が脳障害の増悪因子として働いている可能性を見出した。周産期医療において、胎児の CRP が上昇することはよく経験されることであり、また胎児の CRP の上昇と脳障害の関連は疫学的にも示されており、メカニズムは不明であるが、CRP の減少させることが脳障害の治療および予防の可能性につながる興味深いデータである。

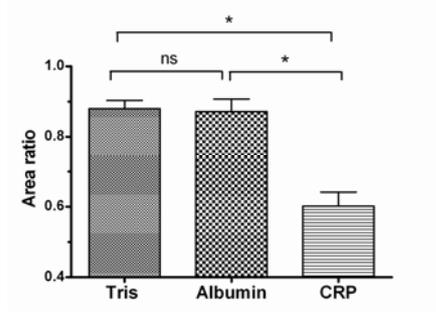


Control

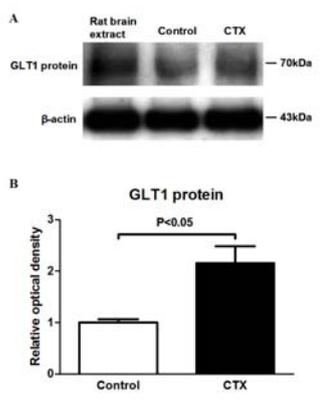
CRP

上の図は脳障害の程度を MAP-2 免疫組織染色にて評価したものである。

下図は control, Albumin, CRP 群における低酸素虚血脳障害の程度を、障害を受けなかった面積の割合を示したものである。CRP 群において有意に障害を受けなかった部位が少ないこと示された。



2) Ceftriaxoneの投与は実際に生後7日後のラット脳のグルタミン酸トランスポーターの発現を上昇させた。また、虚血低酸素による脳障害が軽減することを見出した。



上の図は、新生児ラットにCeftriaxoneの投与した群と、生理食塩水を投与した群でのグルタミン酸トランスポーターの発現をwestern blotting法で定量したものである。Ceftriaxoneの投与は有意に生後7日後のラット脳のグルタミン酸トランスポーターの発現を上昇させた

また、Ceftriaxoneの投与群では虚血低酸素による脳障害を軽減することを示唆するデータを得た。(右図)

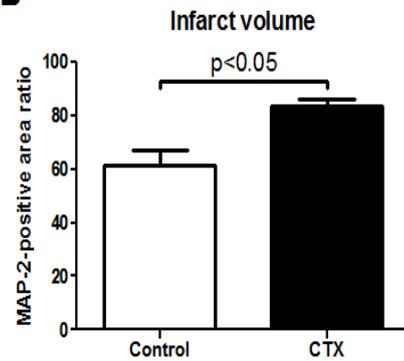
Control



CTX



B



このデータは脳障害の高危険群にたいするCeftriaxoneの予防投与が新生児の脳障害の軽減に繋がる可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

① Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage
Yukiko KINUGASA, Takuji TOMIMATSU, Kazuya MIMURA, Takeshi KANAGAWA, Koichiro SHIMOYA, Yuji MURATA, Tadashi KIMURA
2009 In submission 査読有

② Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists for preeclampsia.
Namuxila Sharentuya, Takuji Tomimatsu, Kazuya Mimura, Ekaterine Tskitishvili, Yukiko Kinugasa, Takeshi Kanagawa, Tadashi Kimura,
Am J Reprod Immunol, 2009 In submission
査読有

[学会発表] (計2件)

① β ラクタム抗生剤でのプレコンディショニングによる新生児脳障害予防の可能性
味村和哉, 富松拓治, 衣笠友基子, 金川武司, 木村正
第45回日本周産期新生児学会 名古屋
平成21年7月12-14日にて発表予定

② CRPが新生児低酸素性虚血性脳症を増悪させる
衣笠友基子, 味村和哉, 金川武司, 富松拓治, 下屋浩一郎, 木村正
第60回日本産科婦人科学会 横浜
平成20年4月12日-15日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富松 拓治 (TOMIMATSU TAKUJI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：30346203

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者