

令和 5 年 6 月 1 9 日現在

機関番号：3 2 4 0 9

研究種目：若手研究

研究期間：2020 ~ 2022

課題番号：2 0 K 1 6 9 0 2

研究課題名（和文）母体低栄養は胎児・新生児の肺発達および肺傷害・修復過程に影響するか？

研究課題名（英文）Effects of maternal malnutrition on lung development, injury repair, and regeneration in newborn mouse lung

研究代表者

芳賀 光洋（Haga, Mitsuhiro）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：3 0 8 6 7 6 4 3

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：母体低栄養が新生児慢性肺疾患の重症化に関与するメカニズムを新生児慢性肺疾患モデルマウスを用いて検討を行った。母体低栄養マウス群とコントロール群の間では、肺内の炎症性サイトカインのmRNA発現には有意な差は認めなかった。組織の成長と修復に関与する因子としては、日齢4のインスリン様成長因子1のmRNA発現が母体低栄養マウス群はコントロール群と比較して有意に高かった。肺の組織病理学的な検討では、両群間に有意な差が認められなかった。低栄養は肺内で成長ホルモン/インスリン様成長因子1シグナリングの変化を起こしていることが示唆されたが、肺組織の病理学的な変化としては検出できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母体低栄養が肺内での成長ホルモン/インスリン様成長因子1シグナリングに変化をもたらしていることが示された。新生児慢性肺疾患は発生途上の肺に種々の侵襲が加わることで、肺内で炎症と修復が繰り返されて発症する。母体低栄養は胎児にエピジェネティックな変化を起こすことが知られているが、肺の修復に関わるシグナルの変化はこれまでに知られていなかった。母体低栄養および子宮内胎児発育遅延が新生児慢性肺疾患の重症化に至る機序を解明する上で重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of maternal malnutrition on the development of severe bronchopulmonary dysplasia using mice models. No significant difference was observed in the expression of inflammatory cytokines between the maternal low-protein diet and control groups in the comparison of mRNA in the lungs. The expression of mRNA of insulin-like growth factor 1 is significantly higher in the lung of the maternal low-protein diet group than in the control group. The morphological assessment of the lungs showed no significant difference between the two groups. Although the pathohistological change of lung architecture was not observed, this study suggested that maternal malnutrition changed the growth hormone/insulin-like growth factor 1 pathway in the lungs.

研究分野：新生児学

キーワード：新生児慢性肺疾患 子宮内胎児発育遅延 母体低栄養

1. 研究開始当初の背景

新生児慢性肺疾患は早産児の重要な合併症の 1 つである。有効な治療法は確立されておらず、最重症の新生児慢性肺疾患は予後不良である。また、新生児慢性肺疾患を発症した児は幼児期から学童期にかけて喘鳴を繰り返すことが多く、生活の質を大きく下げる原因となる。新生児慢性肺疾患の危険因子の一つとして子宮内胎児発育遅延が知られている。近年の妊娠可能年齢の女性のやせ願望に伴う過度な減量は子宮内胎児発育遅延を引き起こす一つの原因として社会的に問題視されている。子宮内胎児発育遅延と新生児慢性肺疾患の発症との間の分子生物学的なメカニズムには不明な点が多い。

2. 研究の目的

母体低栄養が新生児慢性肺疾患の重症化に関与するメカニズムを新生児慢性肺疾患モデルマウスを用いた動物実験を通して明らかにする。

3. 研究の方法

母体低栄養マウスモデルは、C57BL/6 マウスを妊娠 0.5 日から離乳まで蛋白制限食（オリエンタル酵母工業株式会社と共同で制作）を与えて作製した。慢性肺疾患モデルマウスは新生仔マウスに高濃度酸素を 96 時間曝露することで作成した。日齢 4 および 14 に、体重測定後に両側肺を摘出し、左肺は HE 染色にて病理学的検討を行い、右肺は定量 PCR にて mRNA 発現の定量を行った。

4. 研究成果

飼料 100 g 中カゼインを 8 g とした蛋白制限食を作成した（コントロール食：20 g/飼料 100 g）。母体低栄養モデル群はコントロール群と比較して、有意に日齢 14 での体重が小さかった（ 3.8 ± 0.61 vs. 6.0 ± 0.69 g）（ $P < 0.01$ ）。日齢 4 での検討では、母体低栄養マウスモデルにおいて酸素曝露を受けた群はルームエア群との定量 PCR による mRNA 発現の比較では、 $\Delta\Delta CT$ 法で炎症性サイトカインである IL-6（ 4.4 ± 0.68 vs. 1.3 ± 0.13 ）（図 1）および CXCL-1（ 3.3 ± 0.86 vs. 1.2 ± 0.49 ）（図 2）の優位な上昇が認められた。これら炎症性サイトカインの mRNA 発現は、低栄養モデルマウス群とコントロール食群との間では有意な差は認められなかった。組織の成長および修復に関与する因子としては、IGF-1 が日齢 4 において、低栄養モデルマウス群はコントロール食群との比較において、有意に高い発現を認めた（ 1.4 ± 0.25 vs. 1.0 ± 0.12 ）（図 3）。日齢 14 での検討では、IGF-1 および VEGF は低栄養モデルマウス群で高い傾向にはあるが、有意な差ではなかった。肺の HE 染色による病理学的検討では、酸素曝露により肺胞壁径の増大（ 2.3 ± 0.62 vs. 2.0 ± 0.37 ）が認められたが、低栄養モデルマウス群とコントロール食群の間では有意な差は認められなかった。

過去の報告では低栄養モデルは組織の修復や成長に関わる GH や IGF-1、VEGF のシグナリングの変化をもたらして、肺の発生や血管新生に変化をもたらすとされる。今回の検討でも、日齢 4 において IGF-1 の mRNA 発現が有意に上昇しており、低栄養による GH/IGF-1 シグナリングの変化が示唆された。

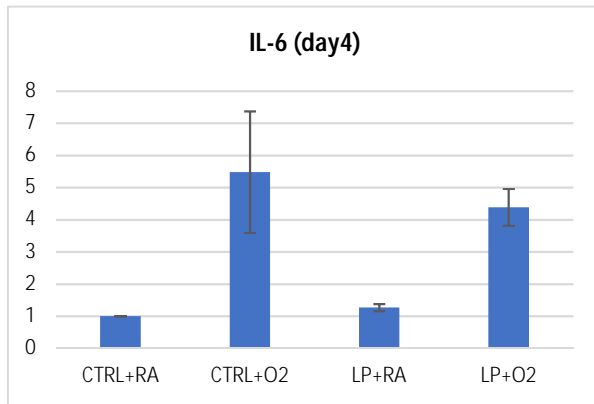


図 1. 日齢 4 の肺組織の IL-6 mRNA 発現

酸素曝露を受けた群ではコントロール食，蛋白制限食いずれの群でも有意に IL-6 の mRNA 発現が上昇していた ($P < 0.01$)。コントロール食 + 酸素曝露群と低栄養マウスモデル + 酸素曝露群の間では有意な差を認めなかった。

CTRL+RA, コントロール食+room air 群

CTRL+O2, コントロール食+酸素曝露群

LP+RA, 低栄養マウスモデル+room air 群

LP+O2, 低栄養マウスモデル+酸素曝露群

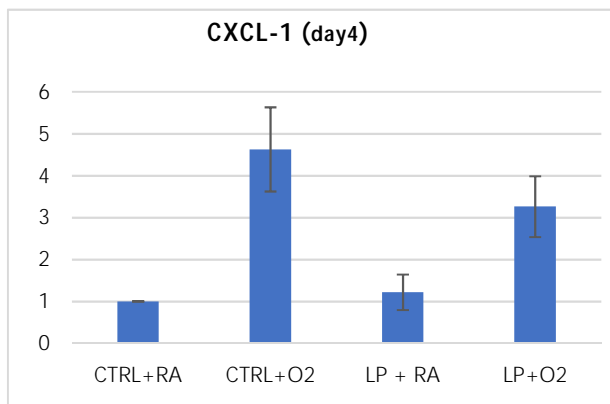


図 2. 日齢 4 の肺組織の CXCL-1 mRNA 発現

酸素曝露を受けた群ではコントロール食，蛋白制限食いずれの群でも有意に CXCL-1 の mRNA 発現が上昇していた ($P < 0.01$)。コントロール食 + 酸素曝露群と低栄養マウスモデル + 酸素曝露群の間では有意な差を認めなかった。

CTRL+RA, コントロール食+room air 群

CTRL+O2, コントロール食+酸素曝露群

LP+RA, 低栄養マウスモデル+room air 群

LP+O2, 低栄養マウスモデル+酸素曝露群

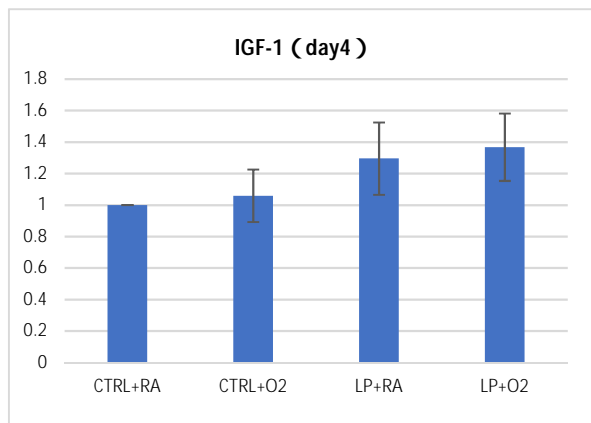


図3．日齢4の肺組織のIGF-1 mRNA発現

低栄養マウスモデル+酸素曝露群はコントロール食+酸素曝露群と比較して，IGF-1のmRNAの発現に有意な上昇を認めた（ 1.4 ± 0.25 vs. 1.0 ± 0.12 ）（ $P = 0.04$ ）。

CTRL+RA, コントロール食+room air 群

CTRL+O2, コントロール食+酸素曝露群

LP+RA, 低栄養マウスモデル+room air 群

LP+O2, 低栄養マウスモデル+酸素曝露群

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 難波文彦、芳賀光洋
2 . 発表標題 母体低栄養は胎児・新生児の肺発達および肺傷害・修復過程に影響するか？
3 . 学会等名 日本小児科学会学術集会
4 . 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------