

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17798

研究課題名（和文）メタボリックシンドロームの予防を目指した胎児期の低酸素への適応過程の解明

研究課題名（英文）Adaptation for hypoxia in fetus

研究代表者

友滝 清一（TOMOTAKI, Seiichi）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：80813394

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：子宮内で低栄養や低酸素に晒され胎児発育不全（FGR）となった児は、発達障害のみならず、生後の血糖異常や将来のメタボリックシンドローム発症のリスクが高い。我々は、FGRのモデルラットを用いて、FGRでは脳で優先的に糖を取り込もうとする適応過程が働いている反面、他の臓器ではインスリン抵抗性が生じていることを示した。この結果から、FGRの児が、子宮内の低酸素・低栄養という環境に適応して脳を守ろうとしている過程が、生後の血糖異常や将来のメタボリックシンドロームの病態へと繋がっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果は、FGRの胎児が脳を優先的に保護するためのメカニズムを、内分泌学的な視点から示した初めての成果である。この成果は、FGRの胎児における脳保護メカニズムと、FGRに伴う生後の血糖異常や将来のMetS発症といった様々な病態の解明へ向けたさらなる研究への基盤となる。また、生後のより良い血糖管理戦略や、ひいては発達障害やMetSの予防に繋がっていくことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Infants with fetal growth restriction (FGR) due to exposure to low nutrition and hypoxia in utero are at high risk not only for developmental impairment, but also for abnormal glucose metabolism after birth and metabolic syndrome in the future. Using rat models of FGR, we have shown that in FGR there is an adaptive process of preferential glucose uptake in the brain, while insulin resistance develops in other organs. The results suggest that the process by which FGR infants adapt to the hypoxic and hyponutritional environment in utero to protect their brains may lead to postnatal blood glucose abnormalities and metabolic syndrome in the future.

研究分野：新生児医学

キーワード：HIF 胎児発育不全 低酸素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児医療の進歩に伴い、早産児や低出生体重児の救命率は向上してきている。しかし早産児、特に子宮内で胎児発育不全(FGR)であった児は発達障害のリスクが高く、わが国では年間約5-8万人もの児がFGRであることから、医学的にも社会的にも未だに大きな課題である。胎内でFGRであった児の抱える問題は発達障害だけではなく、生後に高血糖・低血糖などの血糖異常や大きな血糖変動を生じることもある。また、将来のメタボリックシンドローム(以下MetS)発症のリスクが高いことも知られており、予防医学の観点からもFGRに伴う問題は非常に重要な課題である。

FGRの原因の一つは、胎児が十分な栄養や酸素を胎盤から受け取れないことであるが、このような「低栄養」と「低酸素」からなる成育環境におかれた胎児は、その環境に様々な形で適応しようとする。特に重要臓器である脳を保護するために、限られた栄養と酸素を優先的に脳に分配し利用できるようにすることで、結果として身長や体重の小ささに比して頭囲は比較的維持される。しかしこのような適応は生理的とは言えず、その後の様々な病態に繋がる可能性がある。このような「低栄養・低酸素に対する脳保護のための適応過程」の詳細はわかっていない。

これまでに我々は、超早産児やFGRにおいて糖代謝異常が生じやすいことを見出し、FGRの病態と糖代謝異常との関係に注目してきた(Yamauchi T 2020, Tomotaki S 2019, Mizumoto H 2016)。その中で、胎児期に低栄養よりは低酸素が主体であったと考えられるFGRの児でも、生後に低血糖や大きな血糖変動を来すことを見出した(友邊ら 2020)。そこで、低栄養だけではなく、低酸素と糖代謝との関連を解明する必要があると考え、近年糖尿病領域で注目されているHypoxia inducible factor(以下HIF)に着眼した。

HIFは、低酸素に反応して誘導され、酸素の運搬と利用に関与する多くの遺伝子に作用し低酸素に適応する。低酸素下でも脳で糖質を利用できるよう、脳での糖取り込み促進、インスリン分泌促進、インスリン感受性増強など、脳の糖代謝の調節に関与している。近年、一時的に低酸素環境におくトレーニングによってHIFを誘導することが、2型糖尿病の改善に繋がることが注目されている(Serebrovska TV 2017)。しかし長期に渡って効果が持続するのかわかっておらず、その後の細胞の減少などに繋がらないのか懸念もある。胎児でも同様に考えると、低酸素に晒された胎児が脳保護のためにHIFを誘導しその環境に適応しようとした結果、出生後に糖代謝異常を来すことや、その後細胞の枯渇やインスリン抵抗性が生じて将来のMetS発症に繋がること十分に考えられる。胎児におけるHIFによる脳保護や、HIFと生後の血糖異常との関連を検討した報告はない。

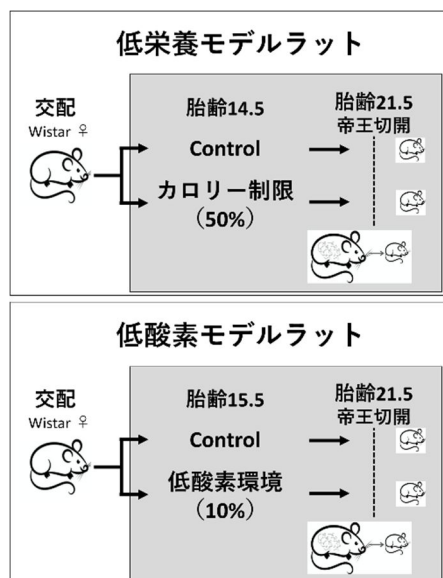
これらのことから我々は、FGRの児における低酸素および低栄養への適応過程と、その後の血糖異常や将来のMetSとの関連を調べる研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、FGR胎児の低酸素および低栄養に対する適応過程に、HIFがどのように関与し、それがどのように脳保護に寄与し、そして生後の血糖異常や将来のMetSなどの病態にどのように影響しているのかを明らかにすることである。

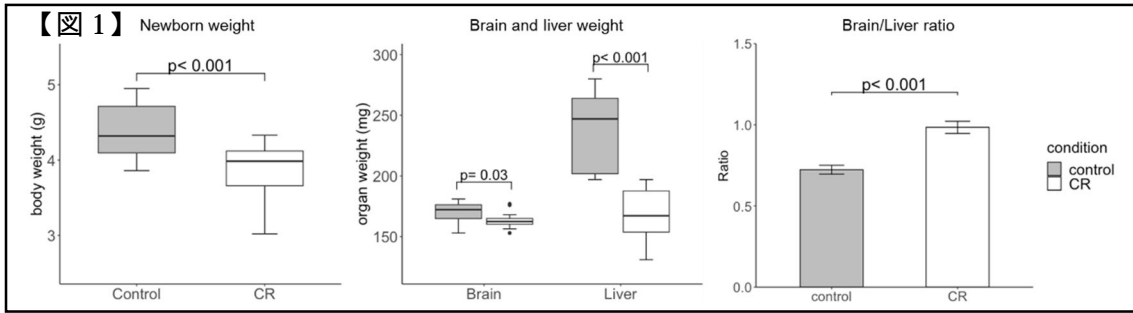
3. 研究の方法

FGRのモデルラットとして、母獣を低栄養に晒した低栄養モデルラットと、母獣を低酸素に晒した低酸素モデルラットを用いた。低栄養モデルラットは、妊娠14.5日から21.5日まで、コントロールに対し50%の食餌量に制限し、妊娠21.5日に帝王切開によって子を娩出した。低酸素モデルラットは、妊娠15.5日から妊娠20.5日までFiO₂10%の低酸素環境下で母獣を飼育し、妊娠21.5日に帝王切開によって子を娩出した。新生仔ラットの各臓器のHIF発現、HIFが作用する遺伝子(HIF target genes)の発現を、qPCRを用いて解析した。また、RNAseqを用いてpathwayの解析を行った。



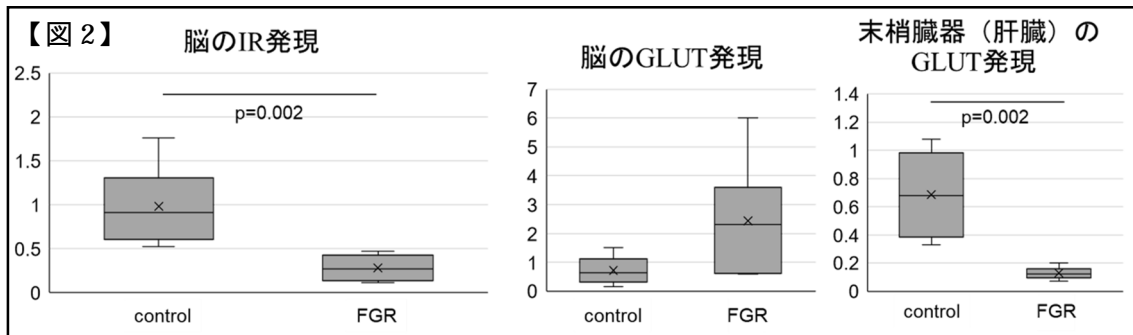
4. 研究成果

低酸素モデルラット・低栄養モデルラットのいずれも、コントロールに比して 10~20%程度出生体重の小さい FGR 仔が、高い再現性をもって得られることを確認した。臓器重量としては肝臓重量に比して脳重量が保たれており、脳を比較的保護できているモデルであることが確かめられた (図 1)。



低酸素モデルラットでは、脳における HIF の発現はむしろ低下していた。低酸素の負荷が強すぎると、むしろ HIF 発現は低下するとの既報もあり、十分すぎる負荷であった可能性も示唆された。

HIF target genes であるインスリン受容体 (IR) とグルコーストランスポーター (GLUT) については、低栄養モデルラットの脳において IR の発現が低下すること、また肝臓の GLUT 発現は低下するのに対し、脳における GLUT 発現は維持されることを確認した。RNAseq においても同様の結果が確かめられた (図 2)。



これらの結果は、FGR において、脳に優先的に糖を取り込もうとする一方で、肝臓においてはインスリン抵抗性が生じていることを示唆している。脳を保護しようと適応する反面、生後の血糖異常や将来の MetS の病態に関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------