

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：33801  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2013～2016  
 課題番号：25461652  
 研究課題名(和文) 新生児仮死の脳保護機構に関する研究：脳グリコーゲン代謝を基盤とした治療法の検討  
  
 研究課題名(英文) A Study on Cerebral Protection Mechanism against Neonatal Asphyxia: Treatment strategy Based on Brain Glycogen Metabolism  
  
 研究代表者  
 杉江 秀夫 (SUGIE, Hideo)  
  
 常葉大学・保健医療学部・教授  
  
 研究者番号：60119980  
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新生児仮死における脳代謝病態を修飾する一因子として、嫌気解糖の第1段階に関与する酵素である脳型ホスホリラーゼ遺伝子多型について検討した。対象は同程度の新生児仮死を経験しその後の発達が正常な群と、神経学的後遺症を残した群を用いた。その結果予後不良群では脳型ホスホリラーゼ遺伝子のエクソン12と14にみられる遺伝子多型に有意な差を認めた。この遺伝子多型を用いることで新生児仮死に暴露された児の神経学的予後を推定できるバイオマーカーとして今後確立できるか、さらには早期治療、療育への重要なエビデンスとなりうるかの検証が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, brain glycogen phosphorylase gene (PYGB) polymorphism, which is an enzyme involved in the first step of anaerobic glycolysis, was investigated as a factor modifying the cerebral metabolism during the event on neonatal asphyxia. Subjects experienced similar degree of neonatal asphyxia including with typical development and neurological sequelae were used. As a result, in the poor prognostic group, there was a significant difference in gene polymorphisms in exons 12 and 14 of the PYGB gene. By using this gene polymorphism it is necessary to verify whether it can be established as a biomarker that can estimate the neurological prognosis of a child exposed to asphyxia in newborn and whether it can be an important evidence for early treatment and therapy.

研究分野：小児科学、小児神経学

キーワード：新生児仮死 神経後遺症 脳性麻痺 グリコーゲン 嫌気性解糖 アストロサイト 遺伝子多型

## 1. 研究開始当初の背景

周生期に同程度の新生児仮死に暴露されながら正常発達をする例から、重篤な神経学的後遺症を残す例まで新生児仮死児の神経学的予後は正常から重度まで症候スペクトラムを形成している。何が正常発達群と予後不良群を決定づけるのかという命題に対して明確な理由は不明であった。

予後に違いが発生するのは低酸素状態における脳エネルギー代謝に個体により違いがあり、脳の低酸素状態における個体の耐性の差が関与しているのではないかという仮定を立て原因を明らかにしたいと考えた。

## 2. 研究の目的

脳のグリコーゲン含量は肝臓、骨格筋に比較すると極めて少量であり、その生理学的な存在意義は十分に解明されていない。しかし最近一過性の低酸素/虚血などの際に、脳におけるグリコーゲン代謝による嫌気解糖が好気性のエネルギー供給を代替するための脳代謝の緊急時補助的エネルギー供給分担機構として、神経保護 (neuroprotection) に寄与している事が注目されている。

つまり新生児仮死のようなイベントにおける低酸素状態でのごく短い時間の脳エネルギーレスキューの一端を担っていると推定される。一方臨床現場から新生児仮死児の予後を見ると、同程度の仮死状態に暴露されながら、正常発達から重篤な脳障害を残す一連の障害スペクトラムを形成している。

今回の研究では嫌気状態に対応する脳グリコーゲン代謝機構に重要な役割を果たすホスホリラーゼの脳型 isozyme の機能変化が一部の新生児の予後を左右しているのではないかという「仮説」を出発点とし、これを遺伝子レベルで明らかにすることが目的である。また本病態の関与が証明された場合は、脳型ホスホリラーゼ活性誘導目的にビタミン B6 投与による治療法の開発の可能性も考

えられ、周生期低酸素イベントにおける早期脳保護および予後改善、早期介入などに寄与できると考えられる。

## 3. 研究の方法

新生児仮死の既往のある児で、神経学的後遺症を残した群と定型発達群を対象に、脳型ホスホリラーゼ遺伝子 (PYGB) 多型について検討を行った。

- 1) 対象は満期産の新生児で、新生児仮死(5分後アプガースコアが7点未満)の既往があり3年以上追跡しえた症例で、神経学的後遺症を残した群(+群)と定型発達群(-群)の2群に分け比較検討。
- 2) 脳型グリコーゲンホスホリラーゼ (PYGB) の遺伝子多型、変異の検索
- 3) 脳型ホスホリラーゼの遺伝子型について新生児仮死症例のアウトカムとの関連性を統計学的に検討し、新生児仮死の予後の risk factor として有意義であるかを評価。
- 4) 脳型ホスホリラーゼの機能異常が病態と深くかかわっている場合は、周生期仮死状態における、脳保護治療のオプションの一つとして、院内倫理委員会の承認の元、ビタミン B6 療法の可能性を検討する。

## 4. 研究成果

次のような結果を得た。ただし厳格な対象の条件を設定したため、症例の蓄積が不十分で症例数は17例(+群11例、-群6例)であった。

- 1) 脳型ホスホリラーゼの日本人遺伝子多型としてはエクソン8、10、12、14に多型を認めた。
- 2) -群と+群ではエクソン12、14のPYGB多型に特徴的な差があった。
- 3) 解糖系にかかわる酵素群64種類の遺伝子について網羅的に検索できる遺伝子

パネル (Glyco-Gene64) を作成し、遺伝子変異、SNPs などの検索を行った。

考察：新生児仮死児の予後に仮死の程度では説明ができない差があることに注目し、両群では嫌気性解糖に関わる脳型ホスホリラーゼ遺伝子 (PYGB) 多型に起因するホスホリラーゼ酵素の機能的差があり、それが予後の差に関連していないかどうかを検討してきた。PYGB 多型を検討すると、+ 群と - 群では多型に差が認められた。今後さらに症例数を増加して祖のエビデンスを確認する必要があるが、基礎的なに今回見られた多型に関する機能検査を行ってその意義を究明する必要がある。PYGB 多型の特徴が神経学的予後推定のバイオマーカーとしての確立できれば、新生児仮死児のフォローアップおよび今後治療的側面としてビタミン B6 を臨床応用に展開することができる可能性がある。

#### 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 35 件)

- 1) 河野由美: 退院後の養育環境 ファミリーセンタードケアに基づく NICU 退院プラント退院後ケア. 周産期医学 47 巻 1 号 Page123-126、2017 (査読なし)
- 2) 河野由美: 早産・低出生体重児の発達障害 医学のあゆみ 260 巻 3 号 Page231-236、2017 (査読なし)
- 3) Matsuoka T, Miwa Y, Tajika M, Sawada M, Fujimaki K, Soga T, Tomita H, Uemura S, Nishino I, Fukuda T, Sugie H, Kosuga M, Okuyama T, Umeda Y.: Divergent clinical outcomes of  $\alpha$ -glucosidase enzyme replacement therapy in two siblings with infantile-onset Pompe disease treated in the symptomatic or pre-symptomatic state. Mol Genet Metab Rep. Nov 18;9:98-105 2016 (査読あり)
- 4) Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, Kanemura H, Kubota M, Mimaki M, Niijima S, Tanabe T, Yoshinaga H, Kojimahara N, Komaki H, Sugai K, Fukuda T, Maegaki Y, Sugie H.: New guidelines for management of febrile seizures in Japan. Brain Dev. Jan;39(1):2-9 2016 doi: 10.1016/j.braindev.2016.06.003 (査読あり)
- 5) 杉江 秀夫, 杉江 陽子: 代謝性ミオパチーの治療 現状と未来 筋型糖原病の治療戦略 病態からみた治療の進歩. 医学のあゆみ 259 巻:133-139,2016(査読なし)
- 6) 杉江 秀夫: 肝型糖原病(肝型グリコーゲン代謝異常症) 肝・胆・膵 72 巻 4 号 699-705、2016 (査読なし)
- 7) 河野由美: ハイリスク児のフォローアップ. 総合リハビリテーション 44 巻 9 号 Page769-775、2016 (査読なし)
- 8) Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Takahashi T, Purevsuren J, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Ohkubo T, Yokota T, Watanabe M, Tsunemi T, Mizusawa H, Takuma H, Shioya A, Ishii A, Tamaoka A, Shigematsu Y, Sugie H, Yamaguchi S. Clinical, biochemical and molecular investigation of adult-onset glutaric acidemia type II: Characteristics in comparison with pediatric cases. Brain Dev. 38:293-301. 2016 doi: 10.1016/j.braindev.2015.08.011 (査読あり)
- 9) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J: Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: A comparison study between KSPD and

- Bayley III. *Brain Dev.* 38:377-85. 2016  
doi:10.1016/j.braindev.2015.10.010  
( 査読あり )
- 10) 福田冬季子, 杉江秀夫: ポンペ病の酵素  
補充療法 長期的な治療効果と課題.  
*BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 67  
巻9号 Page1091-1098 2015( 査読なし )
- 11) 杉江秀夫: グリコーゲン代謝筋肉から脳  
へ. *脳と発達* 47:94-98 2015( 査読  
なし )
- 12) Maruyama H, Yonemoto N, Kono Y, Kusuda  
S, Fujimura M: Neonatal Research  
Network of Japan. Weight Growth  
Velocity and Neurodevelopmental  
Outcomes in Extremely Low Birth Weight  
Infants. *PLoS One.* 24;10:e0139014.  
2015 doi:  
10.1371/journal.pone.0139014( 査読あ  
り )
- 13) Kono Y, Oka A, Tada H, Itabashi K,  
Matsui E, Nakamura Y. Perinatal dioxin  
exposure and psychosocial and  
behavioral development in school-aged  
children. *Early Hum Dev.* 91:499-503.  
2015 doi:  
10.1016/j.earlhumdev.2015.06.001( 査  
読あり )
- 14) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K,  
Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A,  
Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T,  
Kono Y, Kusuda S, Fujimura M:  
Long-term outcomes of antenatal  
corticosteroids treatment in very  
preterm infants after  
chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.*  
Dec;292(6):1239-46. 2015 doi:  
10.1007/s00404-015-3762-6( 査読あり )
- 15) Shioya A, Takuma H, Yamaguchi S, Ishii  
A, Hiroki M, Fukuda T, Sugie H,  
Shigematsu Y, Tamaoka A. Amelioration  
of acylcarnitine profile using  
bezafibrate and riboflavin in a case  
of adult-onset glutaric acidemia type  
2 with novel mutations of the electron  
transfer flavoprotein dehydrogenase  
(ETFDH) gene. *J Neurol Sci.*  
15;346:350-2. 2014 doi:  
10.1016/j.jns.2014.08.040( 査読あり )
- 16) Imagawa E, Osaka H, Yamashita A,  
Shiina M, Takahashi E, Sugie H,  
Nakashima M, Tsurusaki Y, Saitsu H,  
Ogata K, Matsumoto N, Miyake N. A  
hemizygous GYG2 mutation and Leigh  
syndrome: a possible link? *Hum Genet.*  
133:225-34, 2014 DOI:  
10.1007/s00439-013-1372-6( 査読あり )
- [学会発表](計 19 件)
- 1) 福田冬季子, 大竹 明, 荻原康子, 中富  
明子, 濱田悠介, 熊田知浩, 藤井達哉,  
酒井規夫, 深尾敏幸, 杉江秀夫: 糖原病  
III 型の心筋および骨格筋症状に対す  
る治療法の検討. 第 58 回日本先天代  
謝異常学会 東京 2016.10.21
- 2) 杉江秀夫: 「グリコーゲン代謝異常症(糖  
原病): Overview and A new perspective」  
第 12 回近畿先天代謝異常症研究会特別  
講演 大阪 2016 年 5 月
- 3) 杉江秀夫: 「精神発達分野におけるパイ  
オマーの最近の知見と今後の展望  
について」エコチル研究会、特別講演  
国立成育医療センター 2015 年 7 月、  
東京
- 4) 杉江秀夫: 「グリコーゲン代謝異常症(糖  
原病)の New Phenotype とその病態」山  
形内分泌代謝研究会 特別講演  
2015 年 6 月 山形市
- 5) 杉江秀夫: 会長講演「グリコーゲン代  
謝: 筋肉から脳へ」第 56 回日本小児  
神経学会学術集会 2014 年 5 月 浜松

市

〔図書〕(計 7 件)

- 1) 杉江秀夫、杉江陽子：糖原病（グリコーゲン代謝異常症） 内科学第 11 版 朝倉書店 2017 年 3 月 東京
- 2) 杉江秀夫、杉江陽子：筋型糖原病：概論 日本臨床「新領域別症候群シリーズ 33」 pp9-14、2015
- 3) 杉江秀夫、杉江陽子：筋型糖原病、その他 「代謝性ミオパチー：Basic mechanism, Diagnosis and Practical Approach」 杉江秀夫(総編集)pp 1-9、31-41、66-68、75-76、79-83 診断と治療社 2014 年 東京

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

なし

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

杉江 秀夫 (SUGIE Hideo)

常葉大学・保健医療学部・教授

研究者番号：60119980

(2)連携研究者

福田 冬季子 (FUKUDA Tokiko)

浜松医科大学・小児科・准教授

研究者番号：10458268

河野 由美 (KONO Yumi)

自治医科大学・小児科・教授

研究者番号：50243390

平沢恭子 (HIRASAWA Kyoko)

東京女子医科大学・小児科・准教授

研究者番号：50316709