

令和 4 年 5 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08292

研究課題名(和文) ヒツジ胎子を用いた人工子宮システムの開発：成育限界児に対する効果と安全性の評価

研究課題名(英文) Development of an artificial womb system to support extremely preterm ovine fetuses

研究代表者

渡邊 真平 (Watanabe, Shimpei)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：70509413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：胎児循環を維持しながら成育できる人工子宮システムが開発されれば、超早産児を合併症なく成育でき、予後を改善する可能性がある。本研究ではその有効性を明らかにすることを目的とした。ヒツジ胎子を母獣の子宮内で成育する対照群(n=9)と人工子宮で成育する人工子宮群(n=9)に分け、120時間管理した。人工子宮システムでの生存率は87.5%であり、その間の成長に有意な差を認めなかった。カテーテルトラブルにより一時的な循環不全に陥った1例にのみ脳白質損傷を認めた。デバイスの改良が進めば、本システムは超早産児の予後の改善に寄与する治療デバイスになりうることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現行の「保育器と呼吸器で育てる新生児集中治療」では、成育限界期に出生する早産児が後遺症なき生存を達成することは難しい。胎児循環から成人循環への転換と未成熟肺での肺呼吸を出生後から強制されるため容易に呼吸循環不全に陥り、脳室内出血、脳白質損傷、壊死性腸炎、慢性肺性心など重篤な合併症を生じるからである。胎児循環を維持しながら成育できる人工子宮システムが開発されれば、超早産児を合併症なく成育でき、予後を改善する可能性がある。本研究により、人工子宮システムが超早産児の予後の改善に寄与する治療デバイスになりうることを示された。

研究成果の概要(英文)：If an artificial uterine system that can support while maintaining fetal circulation is developed, it may be possible to grow extremely preterm infants without complications and improve the prognosis. The purpose of this study was to clarify its effectiveness.

The sheep fetuses were divided into control group (n = 9) that grows in the womb of the native mother and artificial womb group (n = 9) that grows in the artificial womb, and were managed for 120 hours. The survival rate in the artificial uterine system was 87.5%, and there was no significant difference in growth between them. Brain white matter injury was observed in only one fetus who suffered from temporary circulatory insufficiency due to catheter trouble. It was shown that if the device is improved, this system can become a therapeutic device that contributes to the improvement of the prognosis of extremely preterm infants.

研究分野：新生児学

キーワード：人工子宮 人工胎盤 ヒツジ

1. 研究開始当初の背景

現行の「保育器と呼吸器で育てる新生児集中治療」では、成育限界期（妊娠 22-24 週）に出生する早産児が後遺症なき生存を達成することは難しい。胎児循環から成人循環への転換と未成熟肺での肺呼吸を出生後から強制されるため容易に呼吸循環不全に陥り、脳室内出血、脳白質損傷、壊死性腸炎、慢性肺性心など重篤な合併症を生じるからである。こうした課題を克服するための一つの選択肢として、出生後に肺呼吸させず胎児循環を維持できる人工子宮システムが 1960 年代から模索されてきた。われわれはニプロ社と共同開発した世界最小容量の膜型人工肺を用いれば、妊娠 112 日（ヒト妊娠 30 週相当）の未熟ヒツジ胎仔でも人工子宮内で合併症なく 1 週間成育できることを初めて報告した (Am J Obstet Gynecol 2017)。しかし臨床で求められるのは、さらに未熟な成育限界期に出生する早産児を安全に成育できるデバイスの開発である。

われわれが開発した人工子宮システムの最大の特徴は、ポンプレス人工胎盤にある。この回路はヒト胎盤循環を模して「臍帯動脈からの脱血回路」「膜型人工肺」「臍帯静脈への返血回路」から構成され、回路内血液は胎仔自身の心ポンプのみで駆動される。したがって、成育限界期の未熟な心ポンプでも許容できる回路容量とその抵抗を明らかにし、必要な循環サポート技術を確認することが第一に求められる。次いで生体胎盤が担う内分泌環境と栄養補給を適切に維持すれば、胎仔の正常な成長と発達が確保されると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では成育限界期のヒツジ胎仔を対象として、人工子宮システムで成育することの安全性と有効性を検証する。ここで蓄積される知見は今後の臨床応用を目的とした人工子宮システム開発の中核的なデータとなる。

3. 研究の方法

本研究は東北大学動物実験センターの承認のもと、東北大学医学部附属動物実験施設に専用に設営された手術設備と母獣・胎仔監視システムを用いて実施された。対象には妊娠期間が確定したヒツジの胎仔を用いた（満期 147 日）。本研究は作業が多岐にわたるため 5 名の研究者から組織され（研究分担者は埴田卓志、齋藤昌利、佐藤信一、池田秀之）、東北大学病院の胎児生理学研究チームと西オーストラリア大学産婦人科からも適宜サポートを得て実施された。まず対象を妊娠 95 日に対照群と人工子宮群の 2 群に分けた（各群 $n = 9$ ）。

(1) 人工子宮システムでの成育

上述した対照群ではそのまま母体の子宮内で胎仔を育てるが、人工子宮群では胎仔を妊娠 95 日から 5 日間人工子宮システムで成育させた。

1) 膜型人工肺回路（人工胎盤）の装着

人工子宮群では全身麻酔下に母獣を開腹し子宮切開して胎仔を露出させ、臍帯動脈（脱血用 2 本）、臍帯静脈（返血用 1 本）に血管カマラを挿入して膜型人工肺回路を装着した。対象群は大腿動脈にカテーテルを留置し胎仔を子宮内に戻して閉腹、術後の母獣は自由に飲食できる環境で飼育した。

2) 胎児循環を維持しながら胎仔を人工子宮システムで成育

人工胎盤回路の血液は胎仔の心ポンプで駆動させ、人工羊水で満たされた人工子宮内で管理した。プロスタグランディン E1 の持続点滴で (5.0 ng/kg/min) 動脈管の収縮を防ぎ、胎児循環を維持させた。超音波血流計を用いて人工胎盤回路の血流量を 200-250 mL/kg/min に保ち、臍帯静脈から経静脈的に糖 20 g/kg/日、アミノ酸 2.0 g/kg/日を持続点滴した。

(2) データ採取と解析

すべての胎仔で妊娠 95 から 100 日まで心拍数、血圧、中心静脈圧、羊水圧、血液ガス分析値、乳酸値を 6 時間毎に記録した。人工子宮に収容中は人工胎盤回路血流量を連続測定した。妊娠 100 日に母獣子宮もしくは人工子宮から胎仔を娩出し、脳を切り出して組織病理学的検索に供した。

以上の項目を 2 群間で統計学的に比較し、成育限界期のヒツジ胎仔における人工子宮システムの有効性と安全性について考察した。

4. 研究成果

3 年間で合計 18 例のヒツジ胎仔を本実験に用いた。人工子宮群に用いた 1 頭は重度の子宮内胎児発育遅延 (392 g) で人工子宮デバイスに合わない判断され、プロトコールから除外した。また 1 頭は人工子宮に収容後 8 時間でカテーテルトラブルによる出血性ショックで死亡した。結果として 16 例（対照群 9 例、人工子宮群 7 例）を解析に用いることができた。人工子宮群の生存率は、87.5% (8 例中 7 例) であった。

(1) 対象の基礎データ

対象の基礎データを表 1 に示した. 2 群間において剖検を実施した妊娠日齢に有意な差を認めなかった. 性別にも極端な偏りは認められなかった.

表 1. 対象の基礎データ

	対照群 (n = 9)	人工子宮群 (n = 7)	検定手法	p 値
人工子宮の導入日齢 (日)	—	94.9 ± 0.7		
剖検日齢 (日)	99.8 ± 0.7	99.9 ± 0.7	Mann-Whitney U	.812
雄 / 雌	5 / 4	5 / 2	Chi-square	.286

数値データはいずれも「平均 ± 標準偏差」.

(2) 人工子宮群の代表例の生理学データ

人工子宮で 120 時間成育を行った人工子宮群の代表例の生理学データを図 1 に示した. 人工胎盤の回路血流量は 250 ml/min 前後で推移した. また心拍数は 170-220 bpm で推移し, 6 時間毎の血中乳酸値は 2.0 mmol/L を上回ることにはなかった.

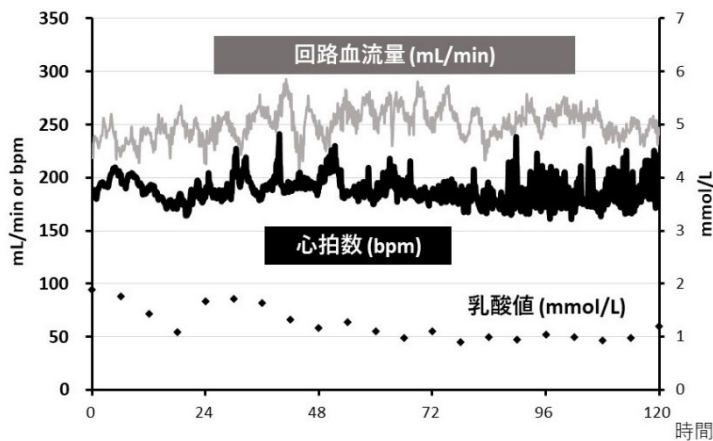


図 1.
人工子宮群の生理学データ

(3) 剖検データ

両群の剖検データを表 2 に示した. 剖検時の体重に有意な差を認めなかった. また頭殿長, 肺重量, 脳重量にも有意な差を認めず, それぞれの体重で補正した値にも有意な差はみられなかった.

表 2. 剖検データ

	対照群 (n = 9)	人工子宮群 (n = 7)	検定手法	p 値
剖検時体重 (g)	1076 ± 72	1051 ± 127		.620
頭殿長 (cm)	32.7 ± 1.1	32.1 ± 2.3	t-test	.525
体重で補正した頭殿長 (cm/kg)	30.5 ± 1.1	30.7 ± 1.6	t-test	.681
肺重量 (g)	39.8 ± 3.2	39.3 ± 2.9	t-test	.713
体重で補正した肺重量 (g/kg)	37.0 ± 2.2	37.6 ± 3.3	t-test	.673
脳重量 (g)	27.3 ± 1.8	26.6 ± 1.7	t-test	.397
体重で補正した脳重量 (g/kg)	25.4 ± 1.3	25.4 ± 1.7	t-test	.266

数値データはいずれも「平均 ± 標準偏差」.

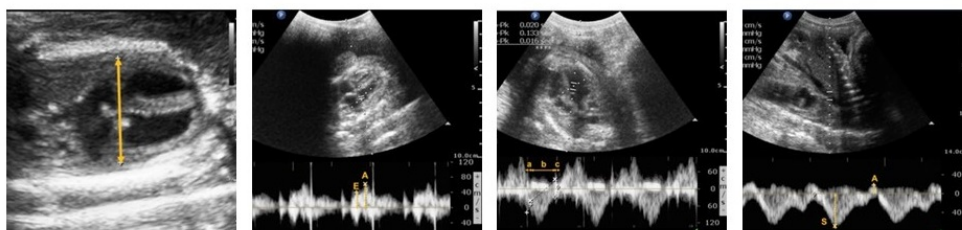
(4) 心臓超音波検査

両群において剖検直前に実施した心臓超音波検査の結果を表 3 に示した. 両群ともに動脈管

は右左短絡で、収縮能、拡張能、前負荷の程度などの評価目的に計測した指標にいずれも有意な差はなかった。

表 3. 心臓超音波検査結果

	対照群	人工子宮群	統計手法	P 値
Total cardiac dimension (mm)	24.1 ± 0.9	25.3 ± 1.2	t-test	0.081
Tricuspid valve E/A ratio	0.75 ± 0.12	0.69 ± 0.06	t-test	0.228
Mitral valve E/A ratio	0.76 ± 0.09	0.69 ± 0.05	t-test	0.105
Myocardial performance index	0.39 ± 0.08	0.43 ± 0.06	t-test	0.264
Preload index	0.32 ± 0.09	0.36 ± 0.11	t-test	0.485
Dimension of ductus arteriosus (mm)	5.2 ± 0.4	4.3 ± 0.8	t-test	0.099
Direction of ductus arteriosus flow	Right → Left	Right → Left		



数値データはいずれも「平均 ± 標準偏差」。

(5) 胎仔の感染・炎症所見

120 時間生存した人工子宮群 7 例では、剖検直前の胎仔血液を用いた培養検査でいずれも細菌は検出されなかった。また白血球数やその分画は対象群と有意差はなかった。さらに単球の走化性因子であるケモカイン Monocyte chemoattractant Protein 1 (MCP-1) 値にも有意差を認めなかった。

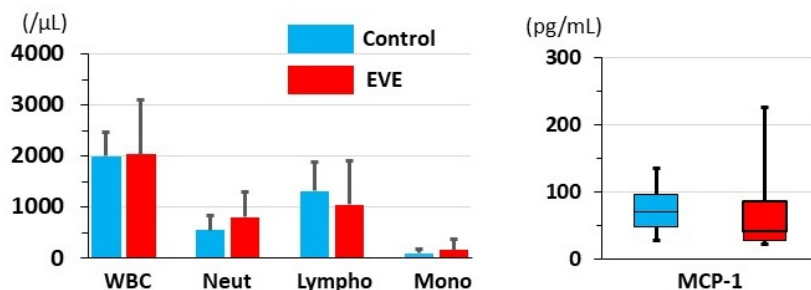


図 2. 剖検直前の胎仔白血球数、白血球分画と MCP-1 値の比較

(6) 組織病理学的検索

対照群と人工子宮群の全例でそれぞれ前頭葉、線条体・前基底核、視床・乳頭体、後頭葉レベルにおいて脳組織切片を作成し、検索した。人工子宮群で一時的なカテーテルトラブルによる循環不全に陥った 1 例のみに脳深部白質に凝固壊死を認めた。

5. 結論と考察

ポンプレスの小型膜型肺回路を用いた人工胎盤を含む人工子宮システムにおいて、超早産ヒツジ胎仔（ヒト妊娠 24-25 週に相当）を 120 時間成育することができた。これにより本システムが未熟な早産児の予後改善に寄与する治療デバイスになりうることを示された。人工子宮群のうち 1 例はカテーテルトラブルによる出血性ショックで死亡した。また生存可能であった胎仔のうち 1 例は脳白質損傷を認め、カテーテルトラブルによる一時的な胎盤回路血流の低下が原因と推察された。いずれもデバイスの改良によりさらに安全に成育できる可能性がある。

本実験で使用したヒツジ胎仔は子宮内での合併症のない胎仔であり、例えば子宮内炎症によって娩出を余儀なくされた児などを本システムで安全に管理できるかはさらに検討が必要である。

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 渡邊真平
2. 発表標題 人工子宮システムを用いた成育限界期のヒツジ胎仔の成育
3. 学会等名 第124回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2021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
研究分担者	齋藤 昌利 (Saito Masatoshi) (00451584)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	埴田 卓志 (Hanita Takushi) (30400360)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	
研究分担者	佐藤 信一 (Sato Shinichi) (30770359)	東北大学・大学病院・助手 (11301)	
研究分担者	池田 秀之 (Ikeda Hideyuki) (40822888)	東北大学・大学病院・助手 (11301)	

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
---------	---------