

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591296

研究課題名(和文)

子宮内胎児発育不全児におけるメタボリック症候群の発症予防の栄養戦略に関する研究

研究課題名(英文)

A research of nutritional strategies to prevent metabolic syndrome in patients with fetal growth restriction

研究代表者

早川 昌弘 (HAYAKAWA MASAHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40343206

研究成果の概要(和文)：

胎児発育不全(FGR)はsmall-for-gestational age(SGA)の原因であり、神経学的後障害のハイリスク群である。神経学的後障害を防ぐために生後の栄養介入が行われてきたが、メタボリック症候群のリスクが高まることが危惧される。本研究により生後の栄養介入によりSGAラットはメタボリック症候群を発症すること、中枢神経の脂肪酸構成に影響をおよぼすことが明らかになり、適切な生後の栄養管理がSGA児には重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

Fetal growth restriction (FGR) is one of the causes of small-for-gestational age (SGA). SGA is high risk of neurological sequelae in later life. Neonatologists have introduced aggressive nutrition to SGA infants in order to prevent from neurological sequelae. However, it is suggested that such nutritional strategies might produce metabolic syndrome in later life. In this study, postnatal nutritional intervention might induce metabolic syndrome in later life and alternation of lipid in brain. It is suggested that optimal nutritional strategies might be important in SGA infants in order to decrease morbidity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：胎児発育不全、中枢神経障害、栄養管理、合成トロンボキサンA2

## 1. 研究開始当初の背景

胎児発育不全(fetal growth retardation; FGR)は、胎盤を介した慢性の低酸素血症、循環不全、栄養障害などの要因が複合的に作用して発症する。FGRで出生した児の多くはsmall-for-gestational age(SGA)児であり、精神発達遅滞、認知障害などの大きな原因となっている。現在、妊娠中期発症の重症例に対

しては、早期娩出を行い、胎外にて積極的な栄養管理する治療が一般的であるが、近年、種々の疫学調査から、SGA児におけるメタボリック症候群の発症は新生児期～幼児期に体重が正常範囲に追いつく所謂“catch-up群”にその傾向が多いことが判明している。そのためSGA児の栄養管理に関しては、「メタボリック症候群の予防のために身体発育を控えめ

に行う管理」と「神経学的予後改善のため身体発育を十二分に行う管理」とのジレンマに陥っており、解決策を見いだせていない。その原因の一つとしては、SGA児のメタボリック症候群の発症については疫学調査が主体であり、成長発達過程にある小児における発症機序解明の検討がなされていないことが挙げられる。

我々は、合成トロポキサン A2 を母獣に持続投与をして FGR を誘導する方法を独自に開発し、大脳半球の総面積の減少、大脳皮質の断面積の減少を認め、神経細胞の遊走異常が関与していることを明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

本研究は、我々が開発した FGR モデルラットが、①生後の栄養介入によりメタボリック症候群を発症するか否かを検証すること、②生後の栄養の違いにより中枢神経系の発達の差異を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) FGR モデル動物の作成：我々が独自に開発をした手法 (Hayakawa M, *J Society Gynecol Invest* 2006) を用いた。具体的には、SD 系ラットの母獣の腹腔内に、妊娠 13 日目に浸透圧ポンプを埋め込み、合成トロポキサン A2 を 20ng/時で持続投与をして、胎児に子宮内発育不全を誘導した。

(2) 生後の栄養管理：ラットを対照群 (合成トロポキサン A2 を投与していない群)、FGR 通常栄養群 (通常の栄養管理)、FGR 栄養過多群 (出生直後からの栄養介入)、FGR 栄養制限群 (出生直後からの栄養制限) の 4 群に分けて検討をおこなった。母獣 1 匹あたりの新生仔ラット数を変更することで栄養介入をおこなった。具体的には、FGR 栄養過多群は母獣 1 匹あたりの新生仔ラットを半数とし摂取栄養量の増加をはかり、FGR 栄養制限群は母獣 1 匹あたりの新生仔ラットを 1.5 倍として飼育することで摂取栄養量の制限をした。

(3) メタボリック症候群の臨床的・血液生化学的検討：各群における体重の経時的変化、血圧、中性脂肪、総コレステロール、血漿レニン活性、経口ブドウ糖負荷試験について検討を行った。

(4) 異なる飼料による栄養管理：母獣に大豆油飼料またはドコサヘキサエン酸 (DHA) 強化飼料を与えて哺乳飼育をすることで FGR の栄養介入をおこなった。FGR-大豆油群、FGR-DHA 群、対象群で大脳組織内の DHA、エイコサペンタエン酸 (EPA)、アラキドン酸 (AA) の含有割合についての検討を行った。

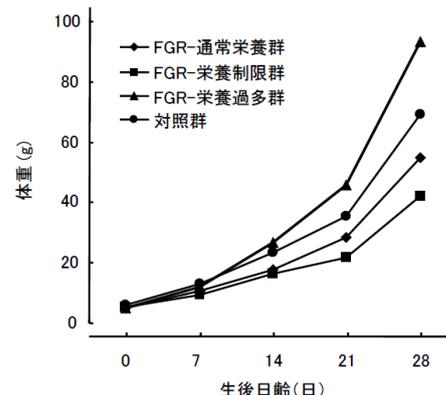
## 4. 研究成果

(1) 各群における体重の推移：

出生体重については、対照群で 6.11g (5.71-6.66)、FGR 通常栄養群で 5.06g (4.19-6.32)、FGR 栄養制限群で 5.31g (4.77-5.83)、FGR 栄養過多群で 4.97g (4.20-5.49) であり、FGR 各群は対象群に比して低体重であった。

出生後の体重推移については、生後 28 日までに FGR 栄養過多群は他の 3 群に比して体重増加が良好であり、FGR 栄養制限群は他の 3 群に比して体重増加が不良であった (図 1)。各群の体重については、生後 12 週までの同様の傾向が認められた。

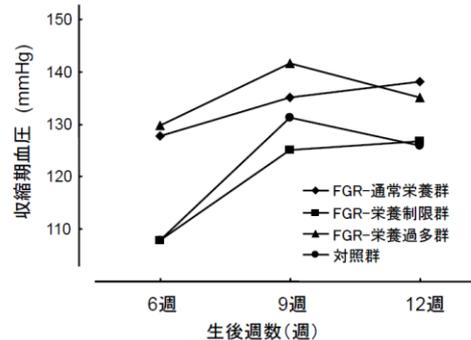
図 1. 体重の変化



(2) メタボリック症候群の臨床的・生化学的検討：

①血圧測定：各群における生後 6 週、9 週、12 週の収縮期血圧では、FGR 栄養過多群が他の 3 群に比べて高い傾向にあり、特に生後 9 週で顕著であった。一方、FGR 栄養制限群では他の 3 群に比して低い傾向にあった (図 2)。

図 2. 収縮期血圧

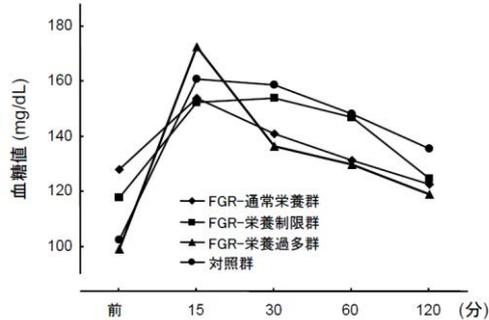


②耐糖能検査：生後 9 週における経口ブドウ糖負荷試験の結果では、各群で有意差はなかったものの、ブドウ糖負荷 15 分後の血糖値では FGR 栄養過多群が他の 3 群に比して高い傾向にあり、耐糖能が不良であることが示唆された (図 3)。

③生化学的検査：生後 9 週における血漿レニン活性では、対照群で 25.5ng/ml (21.1-27.8)、FGR 通常栄養群で 16.3ng/ml (13.7-16.7)、FGR 栄養制限群で 30.3ng/ml (15.0-45.6)、FGR 栄養過多群で 28.6ng/ml (27.8-29.3) であり各群

で有意差は認めなかった。生後9週における中性脂肪値では、対照群で 32.7mg/dl (26.0-39.0)、FGR 通常栄養群で 39.0mg/dl (25.0-52.0)、FGR 栄養制限群で 27.0mg/dl (22.0-33.0)、FGR 栄養過多群で 75.0mg/dl (65.0-85.0) であり FGR 栄養過多群で有意に高値であった ( $p<0.05$ )。生後9週における中性脂肪値では、対照群で 51.7mg/dl (48.0-55.0)、FGR 通常栄養群で 55.0mg/dl (51.0-60.0)、FGR 栄養制限群で 51.7mg/dl (44.0-61.0)、FGR 栄養過多群で 58.0mg/dl (51.0-60.0) であり FGR 栄養過多群で有意に高値であった ( $p<0.05$ )。

図3. 経口ブドウ糖負荷試験



(3) 異なる飼料による栄養管理:

- ① AA 含有割合: 日齢1において、FGR-大豆油群と対象群では有意差は認めなかったが、FGR-DHA群では、FGR-大豆油群に比してAA含有割合が有意に低かった ( $8.33\pm 0.28\%$  vs.  $11.77\pm 0.41\%$ ;  $p<0.05$ )。日齢7においても同様に、FGR-DHA群でAA含有量が有意に低かった ( $11.91\pm 0.41\%$  vs.  $12.76\pm 0.29\%$ ;  $p<0.05$ )。
- ② DHA 含有割合: 日齢1において、FGR-大豆油群と対象群では有意差は認めなかったが、FGR-DHA群では、FGR-大豆油群に比してDHA含有割合が有意に高かった ( $13.76\pm 0.21\%$  vs.  $10.03\pm 0.61\%$ ;  $p<0.05$ )。日齢7においても同様に、FGR-DHA群でDHA含有量が有意に高かった ( $12.71\pm 0.46\%$  vs.  $11.38\pm 0.25\%$ ;  $p<0.05$ )。
- ③ EPA 含有割合: 日齢1において、FGR-大豆油群と対象群では有意差は認めなかったが、FGR-DHA群では、FGR-大豆油群に比してEPA含有割合が有意に高かった ( $0.74\pm 0.12\%$  vs.  $0.08\pm 0.08\%$ ;  $p<0.05$ )。日齢7には高値の傾向があるものの有意なものではなかった ( $0.09\pm 0.04\%$  vs.  $0.08\pm 0.01\%$ ; NS)。

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 19 件)

- ① Hayakawa, M., Sato Y et al. Carbohydrate and Energy Metabolism in the Brain of Rats with Thromboxane A<sub>2</sub> -Induced Fetal Growth Restriction. *Pediatr Res.* 査読有, 2011 in

press.

- ② Tsuda H., Hayakawa M., et al. Amniotic lamellar body counts can predict the occurrence of respiratory distress syndrome as well as transient tachypnea of the newborn (TTN). *J Perinat Med.* 査読有, 2011 in press.
- ③ Hayashi S., Hayakawa M., et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol.* 査読有, 2011 in press.
- ④ Kato T., Okumura A., Hayakawa M., et al. Amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with cystic periventricular leukomalacia. *Early Hum Dev.* 査読有, 2011;87(3):217-221.
- ⑤ Tagaya M., Sato Y., Hayakawa M. The diffusion weighted imaging for an early diagnosis of parasagittal injury. *Pediatr Int.* 査読有, 2010;52(2):298-301.
- ⑥ Tagaya M., Hayakawa M., et al. Brain damage caused by severe fetomaternal hemorrhage. *Pediatr Int.* 査読有, 2010;52(2):301-304.
- ⑦ Kotani T., Hayakawa M., et al. Elevated levels of aldosterone in the amniotic fluid in two cases of congenital mesoblastic nephroma. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 査読有, 2010;36(2):256-258.
- ⑧ Kato T., Okumura A., Hayakawa M., et al. Prolonged EEG depression in term and near-term infants with hypoxic ischemic encephalopathy and later development of West syndrome. *Epilepsia.* 査読有, 2010;51(12):2392-2396.
- ⑨ Saito A., Sato Y., Hayakawa M., et al. Behavioral abnormalities of fetal growth retardation model rats with reduced amounts of brain proteoglycans. *Exp Neurol.* 査読有, 2009;219(1):81-92.
- ⑩ Okumura A., Hayakawa M., et al. Nutritional state, maturational delay on electroencephalogram, and developmental outcome in extremely low birth weight infants. *Brain Dev.* 査読有, 2009;32(8):613-618.
- ⑪ Nonobe N. I., Nakayama A., Hayakawa M., et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of eyes with advanced retinopathy of prematurity before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina.* 査読有, 2009;29(5):579-585.
- ⑫ Ikeno M., Okumura A., Hayakawa M., et al. Fatty acid composition of the brain of intrauterine growth retardation rats and the effect of maternal docosahexaenoic acid enriched diet. *Early Hum Dev.* 査読有, 2009;85(12):733-735.
- ⑬ Tagaya M., Mizuno S., Hayakawa M., et al. Recombination of a maternal pericentric

inversion results in 22q13 deletion syndrome. *Clin Dysmorphol.* 査読有,2008;17(1):19-21.

- ⑭ Sato Y., Hayakawa M., et al. A highly sulfated chondroitin sulfate preparation, CS-E, prevents excitatory amino acid-induced neuronal cell death. *J Neurochem.* 査読有, 2008;104(6):1565-1576.
- ⑮ Sato Y., Hayakawa M., et al. Reduction of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic rats by intracerebroventricular injection of neural stem/progenitor cells together with chondroitinase ABC. *Reprod Sci.* 査読有, 2008;15(6):613-620.
- ⑯ Sato Y., Hayakawa M., Iwata O., Okumura A., et al. Delayed neurological signs following isolated parasagittal injury in asphyxia at term. *Eur J Paediatr Neurol.* 査読有, 2008;12(5):359-365.
- ⑰ Okumura A., Hayakawa M., et al. Diffusion tensor imaging in infants with basal ganglia-thalamic lesions. *Eur J Paediatr Neurol.* 査読有,2008;12(5):412-416.
- ⑱ Muramatsu H., Hayakawa M., et al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol.* 査読有,2008;142(4):610-615.
- ⑲ Babazono A., Hayakawa M., et al. Risk factors for nosocomial infection in the neonatal intensive care unit by the Japanese Nosocomial Infection Surveillance (JANIS). *Acta Med Okayama.* 査読有, 2008;62(4):261-268.

[学会発表] (計 4 件)

- ① Hayakawa,M, Sato Y et al. Carbohydrate and Energy Metabolism in the Brain of Rats with Thromboxane A<sub>2</sub> -Induced Fetal Growth Restriction. Hot topic in Neonatology 2010. 2010.12.5-7. Washington DC, USA
- ② Hayakawa,M, Sato Y et al. Serial EEG findings in very premature infants born at gestational age of 22-23 weeks. Hot topic in Neonatology 2009. 2009.12.6-8. Washington DC, USA
- ③ Hayakawa,M, Sato Y et al. The phenotype of metabolic syndrome in the fetal growth restriction rats induced by synthetic thromboxane A<sub>2</sub>. Hot topic in Neonatology 2008. 2008.12.7-9/ Washington DC, USA
- ④ Hayakawa,M, Sato Y et al. The Study of Metabolic Syndrome in Intrauterine Growth Retardation Rats induced by Synthetic Tthromboxane A<sub>2</sub>. 15<sup>th</sup> congress of the FAOPS 2008. 2008.5.20-24. Nagoya, Japan

[図書] (計 1 件)

- ① aEEG ビギナーズマニュアル 奥村彰久、側島久典、早川昌弘. 診断と治療社 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/2970/3025/Maternal-and-Perinatal-Care.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 昌弘 (HAYAKAWA MASAHIRO)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：40343206

(2) 研究分担者

奥村 彰久 (OKUMURA AKIHISA)  
順天堂大学・医学部・准教授  
研究者番号：60303624

佐藤 義朗 (SATO YOSHIAKI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：30435862

中山 淳 (NAKAYAMA ATSUSHI)

名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：30452197

(3) 連携研究者 なし