

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16933

研究課題名（和文）早産児脳傷害の包括的病態解明と神経再生促進技術の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenesis of brain injury in preterm infants and development of techniques for promoting neural regeneration

研究代表者

川瀬 恒哉（Kawase, Koya）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：60745933

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）：周産期・新生児医療の進歩により早産児の救命率は向上しているが、いまなおその神経発達予後は不良である。ヒトを含む哺乳類では側脳室外側壁に存在する脳室下帯と呼ばれる領域で生後においても神経幹細胞が存在しニューロンの産生が続いている。この生後のニューロン新生は脳発達に重要な役割を担っていると考えられている。本研究では脳室下帯におけるメタボローム解析、シングルセル遺伝子発現解析を用いて、早産が生後のニューロン新生に与える影響を包括的に解明し、早産児の神経再生を促進する基盤技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、早産児での出生が増加している。早産児は神経発達症を高率に合併するがそのメカニズムは十分に解明されておらず、また有効な治療法も存在しない。本研究により、早産児の神経発達予後を改善させる治療法の開発につながる事が期待される。さらに脳に限らず、体の様々な臓器・組織で生後も幹細胞が存在していることから、本研究で得られた知見は、早産がこれらの組織幹細胞に与える影響を解明することにもつながる。また、新生児脳の再生ポテンシャルを解明することで、成人脳が再生しにくい要因を理解するための手がかりが得られ、成人の脳梗塞など難治性脳疾患の新たな治療法の開発にも貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Although recent advances in perinatal medicine have improved the survival rate of preterm infants, their neurodevelopmental outcome is still poor. In mammals, including humans, neural stem cells exist in the ventricular-subventricular zone (V-SVZ), which is located on the lateral wall of the lateral ventricle, and neurons continue to be generated after birth. Postnatal neurogenesis is thought to play an important role in brain development. In this study, we comprehensively elucidated the effects of preterm birth on the postnatal neurogenesis using metabolomic analysis and single-cell RNA sequence of the V-SVZ cells, and developed a basic technology to promote neurogenesis in preterm infants.

研究分野：小児・新生児医学

キーワード：早産児 神経新生 脳室下帯

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、早産児での出生が増加している。周産期・新生児医療の進歩により早産児の救命率は向上しているが、いまなおその神経発達予後は不良である。その病態メカニズムは十分に解明されておらず、また有効な治療法も存在しない。ヒトを含む哺乳類では側脳室外側壁に存在する脳室下帯と呼ばれる領域で生後においても神経幹細胞が存在しニューロンの産生が続いている。ヒトにおいては、この脳室下帯におけるニューロン新生は新生児期・乳児期に最も活発にみられ、生後の脳発達や可塑性に重要な役割を担っていると考えられている。しかし、正常出生や早産が生後のニューロン新生に与える影響については十分に解明されていない。

2. 研究の目的

我々はこれまでに早産マウスでは正常産で生まれたマウスに比べ生後の神経新生が低下することを見出した。本研究の目的は、これらの細胞内分子メカニズムを解明し、早産での出生後に生後のニューロン新生を促進しうる治療法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) 脳室下帯のメタボローム解析

探針エレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析 (PESI/MS/MS) を用いて脳室下帯のメタボローム解析を行う。この方法では、生体から採取した微小な組織の代謝産物を網羅的に定量することが可能である。正常出生や早産によってひきおこされる脳室下帯の代謝プロファイル変動を明らかにする。

(2) 脳室下帯のシングルセル遺伝子発現解析

正常産マウスと早産マウスの脳室下帯から単一細胞懸濁液を調整し、10x chromium を用いてシングルセル遺伝子発現解析を行う。早産によって脳室下帯に存在する複数の細胞種に、どのような遺伝子発現変化が生じるかを単一細胞レベルで捉える。

(3) 早産によって生後のニューロン新生が低下する分子メカニズムの解明

脳室下帯のメタボローム解析とシングルセル遺伝子発現解析を統合し、正常出生や早産によって脳室下帯に生じる分子間相互作用を明らかにする。これらの分子の機能阻害・獲得実験などを行うことで早産後の脳室下帯細胞に生じる細胞内分子動態を特定する。

4. 研究成果

(1) 脳室下帯のメタボローム解析

早産マウスの脳室下帯では正常産マウスとは異なる代謝状態にあることを見出した。

(2) 脳室下帯のシングルセル遺伝子発現解析

脳室下帯に存在する複数の細胞種を異なるクラスターとして同定した。それぞれの細胞種において、正常出生や早産によって発現が変動する遺伝子を抽出し、それらの情報をもとに Gene set enrichment 解析を行った。

(3) 早産によって生後のニューロン新生が低下する分子メカニズムの解明と再生を促進する治療法の開発

脳室下帯のメタボローム解析とシングルセル遺伝子発現解析との統合解析から、正常出生や早産によって生じる遺伝子発現変動や代謝変動におけるハブ分子を同定した。これらの分子を脳室下帯細胞で操作する動物実験系を確立した。

本研究により、早産児の神経発達予後を改善させる治療法の開発につながることを期待される。さらに脳に限らず、体の様々な臓器・組織で生後も幹細胞が存在していることから、本研究で得られた知見は、早産がこれらの組織幹細胞に与える影響を解明することにもつながる。また、新生児脳の再生ポテンシャルを解明することで、成人脳が再生しにくい要因を理解するための手がかりが得られ、成人の脳梗塞など難治性脳疾患の新たな治療法の開発にも貢献できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwata Sachiko, Katayama Reiji, Tsuda Kennosuke, Lin Yung Chieh, Kurata Tsuyoshi, Kinoshita Masahiro, Kawase Koya, Kato Takenori, Kato Shin, Hisano Tadashi, Oda Motoki, Ohmae Etsuko, Takashima Sachio, Araki Yuko, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Near infrared light scattering and water diffusion in newborn brains	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 1417 ~ 1427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51641	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Yasuhisa, Iwata Sachiko, Yokoi Kyoko, Mizutani Yuko, Yoshikane Masatoshi, Kawase Koya, Kato Takenori, Kobayashi Satoru, Goto Haruo, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Influence of Intrauterine Inflammation, Delivery, and Postnatal Feeding on the Temporal Changes of Serum Alpha 1 Acid Glycoprotein Levels in Extremely-Low-Birth-Weight Infants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 5162 ~ 5162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14235162	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kozue Hayakawa, Koya Kawase, Masanori Fujimoto, Yuji Nakamura, Shinji Saitoh	4. 巻 63
2. 論文標題 Utility of breakpoint-specific nested polymerase chain reaction for the diagnosis of Emanuel syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1534-1536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14644.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwata Osuke, Iwata Sachiko, Kurata Tsuyoshi, Tsuda Kennosuke, Kawase Koya, Kinoshita Masahiro, Lin Yung-Chieh, Saikusa Mamoru, Araki Yuko, Takashima Sachio, Oda Motoki, Ohmae Etsuko, Saitoh Shiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Foetal growth, birth transition, enteral nutrition and brain light scattering	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00624-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 川瀬 恒哉, 岩田 欧介	4. 巻 -
2. 論文標題 新生児仮死	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳性麻痺と周産期合併症/イベントとの関連 最新の知見	6. 最初と最後の頁 194-199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川瀬 恒哉	4. 巻 53
2. 論文標題 脳室周囲白質軟化症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児内科 小児疾患診療のための病態生理 2	6. 最初と最後の頁 75-78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川瀬 恒哉, 岩田 欧介	4. 巻 51
2. 論文標題 新生児仮死	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 周産期医学 必修知識 第9版	6. 最初と最後の頁 573-575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川瀬 恒哉, 岩田 欧介	4. 巻 52
2. 論文標題 早産児へのステロイド療法と神経学的影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 111-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村泰久, 川瀬恒哉, 神農英雄, 岩田欧介, 齋藤伸治
2. 発表標題 出生前後の脳室下帯におけるsingle-cell RNA sequencing -第1報-
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川瀬恒哉, 中村泰久, 神農英雄, 岩田欧介, 齋藤伸治
2. 発表標題 出生前後の脳室下帯におけるsingle-cell RNA sequencing -第2報-
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神農英雄, 中村泰久, 川瀬恒哉, 岩田欧介, 齋藤伸治
2. 発表標題 ヒト新生児脳における傷害後のニューロン産生
3. 学会等名 第66回 日本新生児生育医学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村泰久, 川瀬恒哉, 神農英雄, 岩田欧介, 齋藤伸治
2. 発表標題 早産によって脳室下帯に生じる遺伝子発現変動 single-cell RNA sequencing による解析 第1報
3. 学会等名 第66回 日本新生児生育医学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川瀬恒哉, 中村泰久, 神農英雄, 岩田欧介, 齋藤伸治
2. 発表標題 早産によって脳室下帯に生じる遺伝子発現変動 single-cell RNA sequencing による解析 第2報
3. 学会等名 第66回 日本新生児生育医学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koya Kawase, Yasuhisa Nakamura, Hideo Jinnou, Osuke Iwata, Shinji Saitoh
2. 発表標題 Preterm birth disrupts neurogenesis in the postnatal brain
3. 学会等名 第65回日本新生児生育医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川瀬 恒哉, 中村 泰久, 神農 英雄, 岩田 欧介, 齋藤 伸治
2. 発表標題 早産における脳室下帯の代謝プロファイル変化
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 泰久, 川瀬 恒哉, 神農 英雄, 岩田 欧介, 齋藤 伸治
2. 発表標題 出生前後における脳室下帯の代謝プロファイル変化
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会 学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五軒矢 桜, 川瀬 恒哉, 伊藤 晃, 澤田 雅人, 岩田 欧介, 齋藤 伸治, 澤本 和延
2. 発表標題 早産による生後のニューロン新生の低下
3. 学会等名 第63回日本神経化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村泰久, 川瀬恒哉, 澤田雅人, 澤本和延
2. 発表標題 早産による生後のニューロン新生低下のメカニズム
3. 学会等名 第17回 成体脳ニューロン新生懇談会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koya Kawase, Yasuhisa Nakamura, Hideo Jinnou, Osuke Iwata, Shinji Saitoh
2. 発表標題 Preterm birth disrupts neurogenesis in the postnatal brain.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of Japan Society for Neonatal Health and Development
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Koya Kawase, Osuke Iwata	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 431
3. 書名 Cerebral Palsy: Perspective, and Clinical Relation to Perinatal Complications/Events in Japan	

〔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
研究協力者	澤本 和延 (Sawamoto Kazunobu)		
研究協力者	財津 桂 (Zaitsu Kei)		

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			
デンマーク	University of Copenhagen			