

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K22868

研究課題名(和文) 臍帯由来間葉系幹細胞を用いた子宮内発育遅延児における生活習慣病発症危険因子の同定

研究課題名(英文) Identification of risk factors for lifestyle-related diseases in fetal growth retardation using umbilical cord-derived mesenchymal stem cells.

研究代表者

森丘 千夏子 (Morioka, Chikako)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50796191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：胎児発育遅延は生後の生活習慣病の発症リスクを上げる因子である。早産及び胎児発育遅延(SGA)それぞれの有無4群からなるの新生児より樹立した臍帯由来間葉系幹細胞のトランスクリプトーム解析を行った。早産SGAにおいてmuscle structure development、heart development、renal system development、Vascular Diseases、Weight Gain、Muscle damageなどの病態に關与する遺伝子の発現亢進が確認され、UCMSCs解析が疾病発症の有力なモデルとなる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生活習慣病の発症リスクを上げる因子に胎児発育遅延児があげられる。しかし発育遅延の発症する時期や程度による特徴が不明であり、またその病態も不明である。我々は早産(在胎32週以下)及びSGA(出生体重10%tile未満)の臍帯由来間葉系幹細胞のトランスクリプトーム解析を行い、子宮内胎児発育不全による胎児プログラミングが胎生期の時期によって異なる可能性を示した。また早産の子宮内発育遅延児において正常産の子宮内発育遅延児より生活習慣病に關わる遺伝子の発現が上昇していることを示した。今後さらに解析をひろげ、生活習慣病の予防や早期介入に寄与できると考えている。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the transcriptome of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells established from neonates with and without preterm birth and delayed fetal growth (SGA) in four groups. In the preterm SGA, the expression of genes involved in pathological conditions such as muscle structure development, heart development, renal system development, Vascular Diseases, Weight Gain, and Muscle Damage was upregulated. This study suggests that UCMSCs analysis may serve as a powerful model for disease pathogenesis.

研究分野：発生発達、新生児、臍帯由来間葉系幹細胞

キーワード：臍帯由来間葉系幹細胞 胎児発育遅延児 生活習慣病 胎児プログラミング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低出生体重児、とくに胎児発育遅延児では生活習慣病発症リスクが高く、その発症機序として、低栄養などの子宮内環境が胎児のエピゲノム修飾により遺伝子発現制御系を変化させ、その後の生活習慣などの負荷によって生活習慣病を発症すると考えられている。我が国における低出生体重児は近年増加傾向にあり、生活習慣病発症の予防、早期介入は極めて重要な課題であるが、出生後早期から利用できる将来的な生活習慣病リスク予測のバイオマーカーは存在しないため、成人期までを視野に入れて適切な介入を行うことは困難である。本研究で「子宮内発育遅延児において子宮内環境によって引き起こされる臍帯由来間葉系幹細胞の遺伝子発現制御系の変化として、将来的な生活習慣病リスクと関連する異常が認められるか」を見出す。

2. 研究の目的

本研究では、子宮内環境による臍帯由来間葉系幹細胞の遺伝子発現制御系の変化を検討することにより、出生後早期から利用できる生活習慣病リスク予測のバイオマーカーを同定することを目的とする。さらに、臍帯を胎児の子宮内環境を反映するモデルとして考えることにより子宮内発育遅延児における生活習慣病発症機序解明を目指す。

3. 研究の方法

母体妊娠経過、胎盤病理所見、出生時所見(体格、Apgar score)などのデータ収集を行う。

また研究協力施設で凍結保存した臍帯を主施設で out growth 法により培養を行う。表面マーカー発現解析、UCMSC の脂肪分化能、増殖能を調べ、また RNAseq 解析により遺伝子発現変化を網羅的に調べる。

4. 研究成果

16例の新生児の臍帯をご家族の同意を得て採取した。早産(在胎32週以下)及びSGA(出生体重10%tile未満)の有無によりTerm AGA (TA)、Term SGA (TS)、preterm AGA (PA)、preterm SGA (PS)の4群に分類した。樹立したUCMSCsのトランスクリプトーム解析を行ったところ各4群のUCMSCsの遺伝子発現はそれぞれ異なるプロファイルを示した。早産とSGAの2因子によるtwo-way ANOVA解析を行い、早産の有無とは独立してPS群においてTS群より発現が高い137遺伝子を同定した。遺伝子オントロジー解析では“muscle structure development”, “heart development”, “renal system development”などのアノテーションを持つ遺伝子が上昇していた。DisGeNETデータベースを用いた解析では“Vascular Diseases”, “Weight Gain”, “Muscle damage”などの病態に關与する遺伝子の発現亢進が確認された。

本研究から、子宮内胎児発育不全による胎児プログラミングが胎生期の時期によって異なる可能性が示唆され、胎児期早期に発育遅延を呈することが、生活習慣病のよりハイリスクになることが示唆された。

また今回の研究でpreterm SGAとterm SGAの臨床的特徴の差を説明すると同時に、

UCMSCsが解析の有力なモデルとなる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 野口優輔
2. 発表標題 臍帯由来間葉系幹細胞(UCMSCs) を用いた胎児発育不全におけるプログラミングの時期特異性に関する解析
3. 学会等名 日本周産期新生児医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yusuke Noguchi
2. 発表標題 Gene expression profile analysis of the Umbilical cord derived mesenchymal stem cells revealed the difference in fetal programming between preterm SGA and term SGA
3. 学会等名 international meeting of pediatric endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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