

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591598

研究課題名(和文) 新生児皮下脂肪壊死症は褐色脂肪組織のアポトーシスにより生じる

研究課題名(英文) Involvement of brown adipose tissue in subcutaneous fat necrosis of the newborn

研究代表者

藤原 作平 (Fujiwara, Sakuhei)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：90181411

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：新生児皮下脂肪壊死症は、仮死、低酸素血症などを契機に、生後1-3週間以内に、上背部、頸部、上腕、などに好発する。この疾患は褐色脂肪細胞の変性であるとの仮説を立てて、病理組織標本のUCP-1染色を行なったところ、UCP-1染色陽性の細胞が認められた。電子顕微鏡標本でも小さい脂肪滴とミトコンドリアを有する変性過程の褐色脂肪細胞と思われる細胞を多数認めた。患児の18FDG(18F-fluorodeoxyglucose)PET-CTで、18FDGの病変部への取込みを測定し、その低下を認めた。これは病変部の褐色脂肪組織の減少を示唆した。このことから、この疾患の病変の主座は褐色脂肪組織であると推論した。

研究成果の概要(英文)：Subcutaneous fat necrosis (SCFN) of the newborn is a rare condition that is manifest within days of birth. The interscapular region, axillae and shoulders are the most commonly affected sites, corresponding to anatomic sites of brown fat tissue (BAT) in newborns. We postulated the specific involvement of BAT in SCFN and searched for brown adipocytes at affected sites. Biopsy specimens were immunostained with antibodies against uncoupling protein 1 (UCP-1) and examined by electron microscopy. We also examined BAT by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron-emission tomographic and computed tomographic (PET-CT) scanning. A few cells in biopsy specimens from two patients bound antibodies against UCP-1, and brown adipocytes were detected at several stages of degeneration. PET-CT scans revealed lower uptake of 18F-FDG at major sites of SCFN. SCFN and BAT can be found in the same sites, suggesting a pathophysiological connection.

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：新生児皮下脂肪壊死症 褐色脂肪組織 ミトコンドリア UCP-1 アポトーシス FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

新生児皮下脂肪壊死症は、皮下脂肪組織の壊死と針状結晶を含む組織球の浸潤を特徴とする疾患であり、生後1-3週間以内に生じる。生命予後は通常良いが、その病態については殆ど明らかになっていない。この疾患になぜ好発部位が存在するのか？なぜ成人の脂肪壊死病変には見られない特徴的な病理組織像をとるのか？ということを考えるうちに、この好発部位は新生児期の褐色脂肪組織の解剖学的分布と一致することに気付いた。

そこで我々は、この本態は褐色脂肪組織の特異的変性であるという仮説を立てて、研究を進めたい。

2. 研究の目的

本研究では、さらにこの疾患の本態は褐色脂肪組織のアポトーシスであるとの仮説を立てて、その傍証を重ねるとともに、その動物モデル作成と、患者の追跡調査、核およびミトコンドリア DNA の保存を行いたい。

3. 研究の方法

(1) 褐色脂肪組織には通常の白色脂肪組織とは異なり、1個の細胞内に小さい脂肪滴が多数あり、その脂肪滴の間に網の目状にミトコンドリアが豊富に存在するミトコンドリアの膜上には、UCP-1 (uncoupling protein 1) と呼ばれる蛋白質が存在する。

そこで、新生児皮下脂肪壊死症は褐色脂肪細胞の変性であるとの仮説を立てて、病理組織標本のUCP-1染色を行なう。

(2) 電子顕微鏡標本でも褐色脂肪組織と通常の白色脂肪組織とは容易に区別できるため、この疾患の電顕標本を用いて観察する。

(3) 本疾患の罹患児およびそれ以外の疾患でPET・CTを行うべき疾患に罹患した新生児および乳児について¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxyglucose) の取込みを測定し、SUVmaxを下記の式で算出し、減衰曲線などを描く。

その場合に、顔面、臀部、大腿などへの¹⁸F-FDGの取込みを調べ、褐色脂肪組織の有無を確認する。

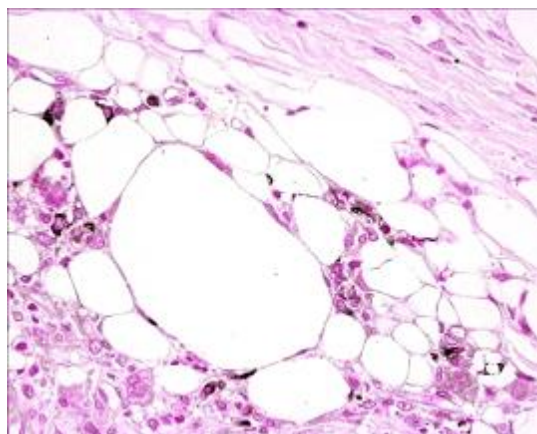
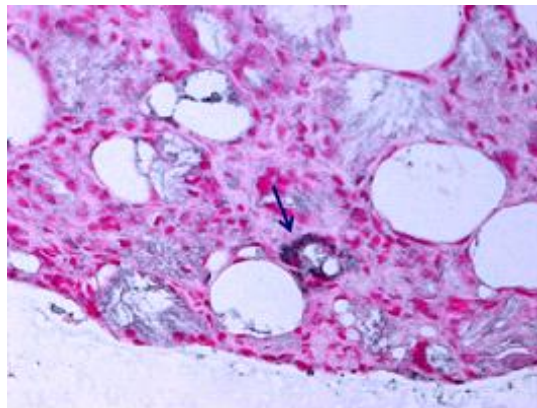
¹⁸F-FDGのMaximum standardized uptake (SUVmax) は下記の式で算出する。

$$\text{SUVmax} = \frac{\text{mean activity (Bq/g) of region of interest (ROI)}}{\text{injected dose (Bq) per g body weight}}$$

直径0.3cmの関心領域を連続3スライスで5回測定し、その平均を数値化し、分散分析で統計学的解析を行う。

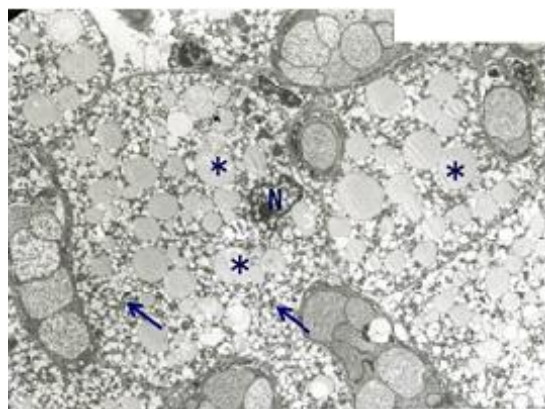
4. 研究成果

(1) 病理組織のUCP-1染色結果では、1-2個のUCP-1染色陽性の細胞が認められた。

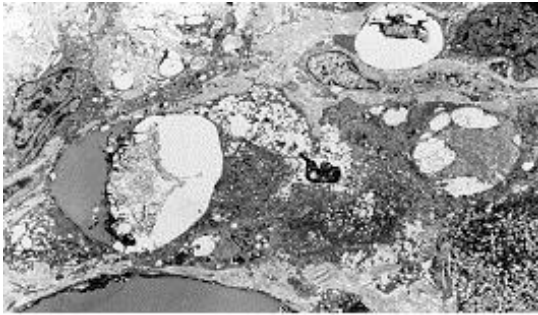


(上図〈一例目の症例〉の矢印、下図〈二例目の症例〉の右下の細胞がUCP-1陽性細胞)

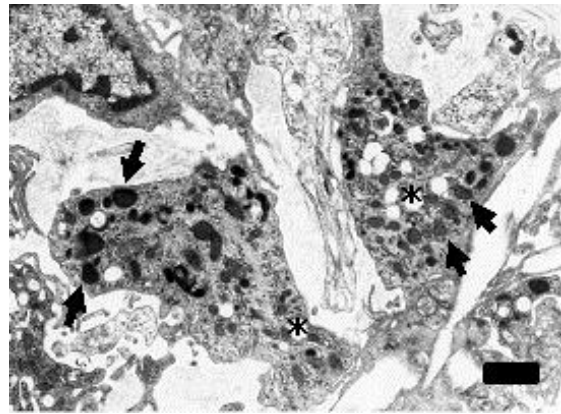
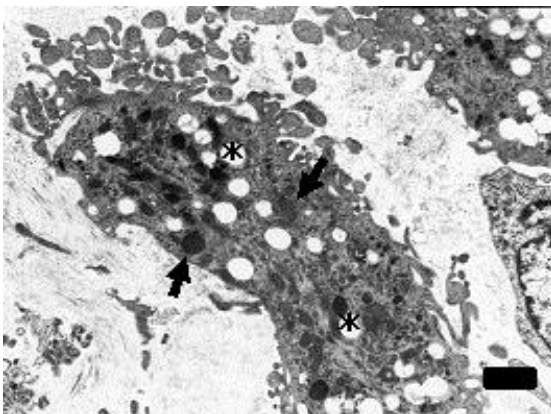
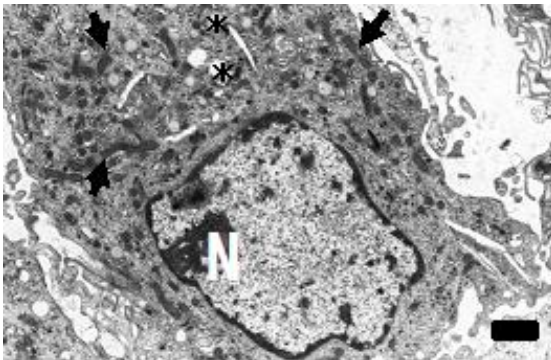
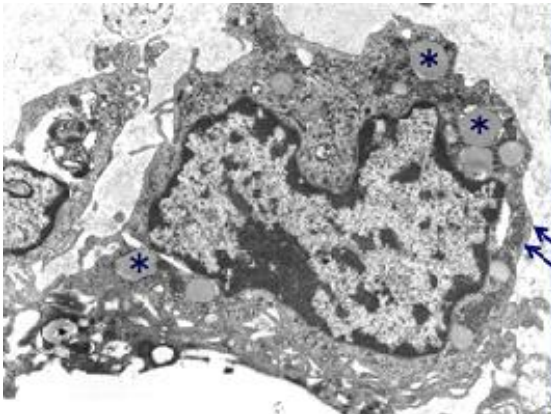
(2) 電子顕微鏡標本でも小さい脂肪滴とミトコンドリアを有する変性過程の褐色脂肪細胞と思われる細胞が多数認められた。



(正常の褐色脂肪組織の電顕像、*が脂肪滴、脂肪滴の間の網目構造〈矢印〉には、多くのミトコンドリアを含む)

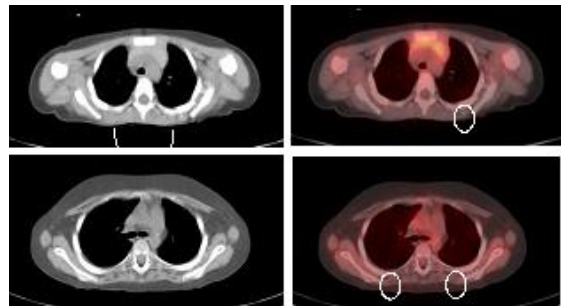


(新生児皮下脂肪壊死症の電顕像、正常褐色脂肪組織で見られた網目様構造を脂肪滴の間に認め、褐色脂肪組織の変性像と考えられる)



(4枚とも新生児皮下脂肪壊死症の電顕像、*が脂肪滴、矢印は、ミトコンドリアを示す。褐色脂肪組織の変性像と考えられる)

(3) ^{18}F FDG PET・CTの結果でも、患児の ^{18}F FDGの病変部への取込みを測定し、その低下を認めた。これは病変部の褐色脂肪組織の減少を示唆した。



(上段は新生児皮下脂肪壊死症の、下段は正常コントロール ^{18}F FDG PET・CT像、新生児皮下脂肪壊死症では○で囲んだ部分の ^{18}F FDGの取り込みが低下している)

以上の結果から、新生児皮下脂肪壊死症の病変の主座は褐色脂肪組織であると推論した。

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6件)

1. Adachi Y, Hatano Y, Sakai T, Fujiwara S: Expressions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are directly influenced by permeability barrier abrogation and inflammatory cytokines and depressed PPAR α modulates expressions of chemokines and epidermal differentiation-related molecules in keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2013 Sep;22(9):606-8.

2. Shimada H, Nambu-Niibori A,

Wilson-Morifuji M, Mizuguchi S, Araki N, Sumiyoshi H, Sato M, Mezaki Y, Senoo H, Ishikawa K, Hatano Y, Okamoto O, Fujiwara S: Epiplakin modifies the motility of the HeLa cells and accumulates at the outer surfaces of 3-D cell clusters. J Dermatol. 2013 Apr;40(4):249-58.

3. Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, Crumrine D, Sakai T, Kurahashi R, Katagiri K, Fujiwara S: The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. Exp Dermatol. 2013 Jan;22(1):30-5.

4. Ichimiya H, Arakawa S, Sato T, Shimada T, Chiba M, Soma Y, Mizoguchi M, Tomonari K, Iwasaka H, Hatano Y, Okamoto O, Fujiwara S: Involvement of Brown Adipose Tissue in Subcutaneous Fat Necrosis of the Newborn. Dermatology, 223, 207-210, 2011.

5. Kato A, Okamoto O, Ishikawa K, Sumiyoshi H, Matsuo N, Yoshioka H, Nomizu M, Shimada T, and Fujiwara S: Dermatopontin Interacts with Fibronectin, Promotes Fibronectin Fibril Formation, and Enhances Cell Adhesion. The Journal of Biological Chemistry, 286(17), 14861-14869, 2011.

6. Okamoto O, Ito Y, Kai Y, Goto M, Fujiwara S: Small nuclear size of Merkel cell tumors is a useful indicator of poor prognosis. J Dermatol, 39(10), 875-877, 2011.

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 1 件)

Kay Y, Fujiwara S: Management of Acral Lentiginous Melanoma In Melanoma - From Early Detection to Treatment. Edited by Guy Huynh Thien Duc, 719 pages, Chapters 17 pp475-497, InTech, 2013

[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]
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者 藤原作平 (Fujiwara Sakuhei)

大分大学医学部教授

研究者番号：90181411

(2) 研究分担者 岡本修 (Okamoto Osamu)
大分大学医学部講師

研究者番号：40284799

石川一志 (Ishikawa Kazushi)
大分大学医学部助教

研究者番号：80600452

(3) 連携研究者 千葉政一 (Chiba Seiichi)
大分大学医学部助教

研究者番号：20457633