



2024年10月21日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
学校法人東北医科薬科大学

低出生体重が及ぼす世代を超えた負の影響を解明 —次世代の健康リスクを軽減する新たな治療法開発への糸口—

【発表のポイント】

- 低出生体重児^(注1)に生じやすい病態を調べるために、低出生体重児のモデルマウスを新たに確立しました。
- このマウスの解析から、出生時に低体重だと成体期に腎障害や高血圧を生じうるだけでなく、妊娠した際に肝臓や胎盤の代謝障害をきたし、次の世代の出生時体重も低下するなど、影響が世代をまたいで持続する機序がわかりました。
- PDE5 阻害薬タダラフィル^(注2)の母体マウスへの投与が、低出生体重に起因する将来および次世代への健康リスクを軽減する効果を認めました。

【研究概要】

出生時の体重が 2,500 g 未満の低出生体重児は、将来成人になったときに高血圧などの生活習慣病の発症リスクが高く、その影響は次世代にも及ぶことが知られていますが、その基礎となるメカニズムや効果的な治療介入法は明らかではありません。低出生体重児の割合が高い我が国では、その機序の解明と治療介入法の開発が医療的な課題となっています。

東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野 佐藤恵美子（さとう えみこ）准教授、堰本晃代（せきもと あきよ）助手(研究当時、現所属：東北医科薬科大学)、高橋信行（たかはしのぶゆき）教授らのグループは、低出生体重のモデルマウスを確立し、成人期や次世代に及ぼす健康への負の影響とその機序を明らかにしました。

本成果は低出生体重が関わる健康問題に対する予防・治療薬の開発に貢献すると期待されます。

本成果は 2024 年 10 月 11 日に学術誌 iScience に掲載されました。

なお、本成果は東北大学大学院医学系研究科 腎臓内科学分野 三島英換（みしまえいかん）非常勤講師、田中哲洋（たなかてつひろ）教授、帝京大学 三枝大輔（さいぐさだいすけ）准教授、三重大学 池田智明（いけだともあき）教授との共同研究によるものです。

【研究内容】

我が国では年間出生数の約 10%が低出生体重児、1%が超低出生体重児であり、出生時年齢の高齢化および新生児医療の進歩に伴う低出生体重児の救命率の向上によりその割合は年々増加しています。胎児期および出生後早期の環境因子がその後の人生における疾病へ影響を及ぼすことを強調する Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)^{注3} の観点からも、低出生体重は高血圧や慢性腎臓病(CKD)^{注4} などの将来の健康リスクを増加させることが知られています。さらに低出生体重で生まれた女性は、妊娠すると妊娠高血圧症候群^{注5} を発症するリスクが高くなり、またその子孫は胎児発育不全や低出生体重となる可能性が高くなるため、世代間をまたいで健康面での負の連鎖が持続します。そのため、低出生体重に関連するリスクの長期化を軽減するためには、世代をまたいで及ぼす影響の機序を明らかにし、治療法の開発が望まれています。

今回、東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野 佐藤恵美子（さとうえみこ）准教授、堰本晃代（せきもとあきよ）助手(研究当時、現所属 東北医科薬科大学)、高橋信行（たかはしのぶゆき）教授らの研究グループは東北大学大学院医学系研究科 腎臓内科学分野 三島英換（みしまえいかん）非常勤講師、帝京大学 三枝大輔（さいぐさだいすけ）准教授、三重大学 池田智明（いけだともあき）教授との共同研究により、低出生体重が成人期の健康と次世代に与える永続的な影響の機序を明らかにしました。

研究グループはまず、子宮灌流圧低下(reduced uterine perfusion pressure; RUPP)^{注6} 手術を利用して、低出生体重モデルマウスを新たに確立しました。このマウスの特徴として、胎仔・出生時期に体重が少なく、腎臓の発達の遅れをみとめ、さらに成体期には腎臓で糸球体^{注7} の障害を認め、高血圧を認めるなどヒトの低出生体重の病態を反映している動物モデルとして利用できることがわかりました。

また、この低出生体重モデルを用い、ホスホジエステラーゼ5阻害薬^{注2} であるタダラフィルの低出生体重に対する治療可能性について評価を行いました。低出生体重モデルマウスの妊娠中の母体にタダラフィルを投与した結果、胎仔および出生時の体重は増加し、腎臓の発達の改善も認めました。さらに成体期の高血圧も軽減しました。

さらに、このマウスを用いて低出生体重が次世代に及ぼす機序について調べました。低出生体重で生まれたメスマウスが成長した後に妊娠した際に、母体

の肝臓や胎盤の重量が有意に少なく、胎仔も出生時体重が少なくなっていました。この結果から、胎盤の発達が及ぼす仔の発育障害の機序について分析を行った結果、低出生体重グループでは胎盤の血管新生関連の遺伝子発現が上昇し、さらに胎盤の血管網が疎であることが分かりました。また胎盤における代謝経路の変化を明らかにするため、代謝物解析を行った結果、低出生体重グループの胎盤ではタウリン^{注8}の代謝が変化していることが分かりました。

また、妊娠中は胎児の成長を支えるために代謝要求が増大するため、肝臓は肥大しますが、低出生体重グループでは十分に肝臓が肥大していませんでした。このメカニズムの解明とそれによる児の発達への影響について調べるため、肝臓の解析を行った結果、肝臓の肥大に関連する遺伝子発現が減少しており、低酸素と血管新生の指標となる遺伝子発現は低出生体重グループで有意に上昇していました。さらに低出生体重グループの肝臓では、プリン体などの核酸代謝経路に顕著な変化を認めました。これらの結果から、低出生体重グループの肝臓では、妊娠における血管の新生が不全となり、その結果として肝臓が低酸素状態に陥り、解糖系優位な代謝経路に変化したことで核酸代謝経路が停滞した可能性が考えられました。

本研究は、低出生体重モデル動物を確立することにより、成人期、妊娠期、およびその後の世代に影響を及ぼす低出生体重による未熟な腎臓および臓器発達の重要性を浮き彫りにしました。低出生体重に対する治療介入を開発することは、低出生体重と未熟な臓器発達の悪影響を軽減し、低出生体重に関連する将来のリスクを軽減するために重要であることを示しました。

今後の展開

現在、新生児の約 10%は低出生体重児であるため、将来的に我が国の新成人の 10%が低出生体重に関連する腎障害や高血圧などになりやすい健康リスクを抱えることとなります。そのため、低出生体重児の新生児期に腎成熟を正常化させるような治療介入を実現できれば、数十年後の国民の健康リスクを軽減し、生涯に渡る健康維持につながることを期待されます。

低出生体重が及ぼす世代を超えた負の影響への治療介入

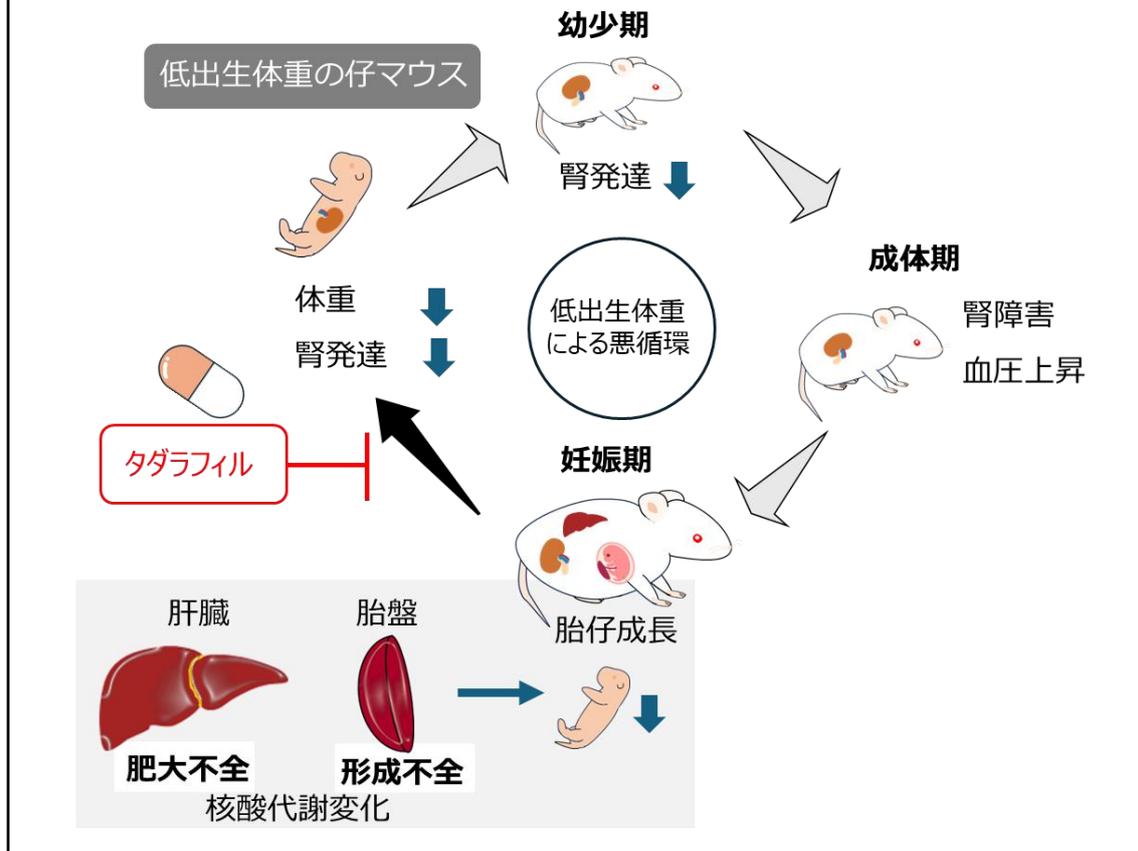


図 低出生体重の世代を超えた影響の連鎖

低出生体重で産まれた仔マウスは、腎発達が遅れており、生後1週では糸球体数が減少しており、成体期には糸球体数減少により腎障害と血圧上昇を認めた。PDE5阻害薬タダラフィルを投与した母マウスから産まれた仔マウスは、腎発達は正常化して、生後1週および成体期の腎障害が軽減され、血圧の上昇を抑制された。低出生体重で産まれたメスにおいては、妊娠期の肝臓肥大と胎盤形成が不全となり、そのことにより胎児の成長の栄養素を作る代謝経路が変化し、胎児の成長が停滞し、その仔マウスも低出生体重となると考えられた。

【謝辞】

本研究は科学研究費助成事業(JP24K22224、JP22K09588、JP18K08198、JP21K11581、JP20H03374、JP23H02625、JP23H03301)、川野小児医学奨学財団、東北大学 DEI 推進センター(TUMUG)などの支援により行われました。

【用語説明】

- 注1. 低出生体重：産まれたときの体重が 2,500 g 未満であることを示す。
- 注2. PDE5 阻害薬タダラフィル:ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬で、血管拡張作用をもつ。
- 注3. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説：胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってから健康に影響を及ぼすという考え。
- 注4. 慢性腎臓病(CKD)：高血圧や糖尿病など、何らかの原因により腎臓の機能が低下する病気であり、日本では成人 8 人に 1 人が罹患している。
- 注5. 妊娠高血圧症候群：妊娠時に高血圧を発症した状態であり、妊婦の 20 人に 1 人の割合で起こり、胎児発育不全を伴う場合もある。
- 注6. 子宮灌流圧低下(reduced uterine perfusion pressure; RUPP)：子宮動静脈を狭窄することで、子宮へ流れる血流を低下させること。
- 注7. 糸球体：腎臓内で細い毛細血管が球状に形成されたもので血液中の老廃物や塩分をろ過する役割をもつ。
- 注8. タウリン：アミノ酸の一種で、胎児の発達に重要な栄養素の一つ。

【論文情報】

Title : Impacts of low birthweight on kidney development and intergenerational growth of the offspring

Authors : Akiyo Sekimoto, Yoko Takaso, Haruka Saruyama, Masataka Ookawa, Mari Yamamoto, Takafumi Toyohara, Daisuke Saigusa, Tomoko Fukuuchi, Mayu Otsuka, Yui Fushiki, Seiko Yamakoshi, Kayo Tanaka, Tomoaki Ikeda, Tetsuhiro Tanaka, Nobuyuki Takahashi, Eikan Mishima, Emiko Sato*

Title : 低出生体重が腎臓の発達と世代を超えて与える影響

Authors : 堰本晃代, 高相陽子, 猿山春花, 大川雅敬, 山本真莉, 豊原敬文, 三枝大輔, 福内友子, 大塚麻由, 伏木由衣, 山越聖子, 田中佳世, 池田智明, 田中哲洋, 高橋信行, 三島英換, 佐藤恵美子*

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 准教授 佐藤恵美子(さとう えみこ)

掲載誌：iScience

DOI : [10.1016/j.isci.2024.111159](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111159)

URL : [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(24\)02384-8](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(24)02384-8)

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

准教授 佐藤 恵美子

Email: emiko.sato.b8@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

学校法人東北医科薬科大学

学務部入試・広報課

TEL: 022-727-0357（直通）

Email: koho@tohoku-mpu.ac.jp