

## 研究室紹介



総合医療センター 小児科・新生児科

田村 正徳

埼玉医科大学総合医療センター小児科・新生児科では各グループが次のような研究を行っています。

### ●小児免疫研究グループ(小児科 山崎崇志)

私は小児科において臨床現場での病態解析に役立つ研究を行っていこうと考えております。小児の疾患は幅広く、神経・血液・循環器・内分泌・免疫などと多岐にわたりますが、私は主に免疫部門を専門にしております。免疫疾患といっても、アレルギー疾患・免疫不全症・自己免疫疾患・自己炎症疾患と様々です。この中で、感染症と関連した免疫不全症の炎症病態、自己免疫疾患や自己炎症疾患の炎症病態に注目しており、炎症性疾患の病態解析からこれらの疾患の診断や病勢判断に役立つ様な情報を探るべく地味に研究を行っていきたく思っております。

具体的に現在行っていることは主に以下の2つです。

- 1) 川崎病などの血管炎症候群、自己炎症疾患などにおける好中球ならびに単球の状態(表面マーカーの発現様式からみた病態解析)
- 2) 免疫不全症、自己免疫疾患などにおけるリンパ球マーカーについて

今後臨床検体を用いた病態解析の中で行っていきたく思っていることは以下のようなことがあります。

- 1) 病態プロファイルをさらに明確にするためのサイトカイン測定
- 2) 免疫不全症の診断
  - (ア) 好中球の活性酸素産生能についてローダミン123を使って調べる
  - (イ) CD8+ T細胞やNK細胞中の細胞傷害活性をもった蛋白発現をみる
  - (ウ) 単核球におけるSTAT1/3/5のリン酸化について調べる
  - (エ) 単核球のサイトカイン産生について調べる

以上のような症例の病態解析とは別に、基礎研究としてリンパ球(特にCD8+ T細胞)の分化について実験を行っていきける余裕ができればいいと考えております。



### ●新生児慢性肺疾患研究グループ(新生児科 難波文彦)

新生児慢性肺疾患に注目し、以下の基礎・トランスレーショナル・臨床研究を行っている。

#### ①基礎研究：Long-term effect of oxygen therapy in preterm infants

新生児慢性肺疾患モデルマウス [Yang G, Namba F, et al. Redox Biol 2013;1:234-43. Namba F, et al. PLoS One 2014; under review.] を用いて、呼吸機能を含めた phenotype の経時的変化、遺伝子発現解析・スクリーニング、同定遺伝子改変動物の phenotype 解析を行い、慢性肺疾患長期呼吸器合併症の病態解明を行う。さらにスクリーニングされた転写産物・翻訳蛋白の定量系を構築し、新規バイオマーカーとしての臨床応用を目指す。

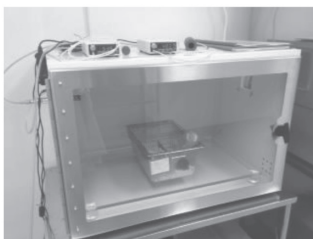
## ②トランスレーショナル研究：Genetic background and severe form of chronic lung disease in preterm infants

新生児慢性肺疾患，特に胎内炎症（絨毛膜羊膜炎）に続発する慢性肺疾患 III 型の重症化に関連する遺伝子を探索し，病態の解析と効果的な予防法，新しい治療法の確立を目指す。

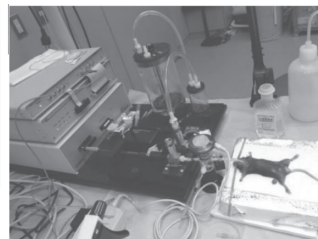
## ③臨床研究：Effect of Sivelestat on chronic lung disease of infancy

胎内炎症（絨毛膜羊膜炎）は新生児慢性肺疾患の重症化因子の一つであり，主体は好中球による急性炎症である [Namba F, et al. *Pediatr Res* 2010;67:166-72.]. 新生児慢性肺疾患の予防・重症度軽減に生直後からの好中球エラスターゼ阻害剤（シベレスタットナトリウム（エラスポールR））投与が有効であるかを検討する。

その他，④新生児呼吸器疾患に対するプラズマ療法，⑤新生児慢性肺疾患マウスモデルにおける転写因子 Bach1 の重要性，⑥新生児慢性肺疾患に対する幹細胞療法，⑦超低出生体重児の気管内チューブ開発，等の研究プロジェクトが進行中である。



新生仔マウスに対する  
高濃度酸素曝露



マウス呼吸機能検査

## ●新生児脳障害研究グループ

（新生児科 モハメドフセイン，加藤稲子）

新生児低酸素性虚血性脳症に対する病態解明と治療法開発のための基礎的および早産児の脳障害発症予防を目指した臨床的研究を行っています。

### 1. 新生仔ブタを用いた低酸素性虚血性脳症モデルの作成

周産期の低酸素虚血による新生児脳障害は死亡率が高いこと，また脳性麻痺，てんかんなど長期に渡る後障害を残すことから新生児期における重篤な疾患となっています。また早産児では脳室周囲白質軟化症の原因となり，早産児脳性麻痺などの重要な症状を引き起こすことが知られています。新生児脳では特に酸素供給，グルコース供給量が需要量より低下することにより，細胞組織でのエネルギー不足，カルシウム過負荷，興奮性毒性，酸化ストレス，炎症，さらにはアポトーシス，自己融解，細胞壊死などが重篤な脳障害を

引き起こすとされています。このような重篤な新生児脳障害の病態解明および新しい治療法の開発を目的として，ヒト新生児脳に最も近いモデルと言われている新生仔ブタを用いて実験を行っています。

新生仔ブタ（日齢0-3）に全身麻酔をしたうえで気管挿管を行い人工呼吸器にて換気をしながら，臍帯動脈，肺動脈などにカテーテルを挿入し，平均動脈圧（MABP）および肺動脈圧測定，動脈血ガス分析（ABG）測定と血液採取を行います。心拍数，呼吸数，総脈血酸素飽和度，aEEG（amplitude-integrated electroencephalogram），近赤外光を用いた脳血流，などをモニタリングしながら，低酸素性虚血負荷を行い，低酸素負荷前から負荷後までの生理学的データ収集と採血により神経細胞障害マーカーなどの測定，病理組織学的検討を行い，低酸素性虚血性脳症に対する薬剤の効果や臍帯血幹細胞などの細胞治療の効果判定に有用と考えています。

### 2. 早産児脳性麻痺予防のための多施設共同臨床研究

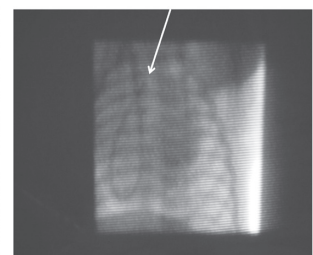
早産児では低酸素性虚血性脳症は脳室周囲白質軟化症を引き起こし，脳性麻痺の原因となると考えられています。この早産児の脳性麻痺発症予防を目的として，貧血の治療薬として用いられてきたエリスロポエチンが注目されています。現在，埼玉医科大学総合医療センター小児科を事務局として，全国の新生児医療を行っている施設の協力のもと，「エリスロポエチンによる早産児脳性麻痺の予防に関する多施設共同研究」が行われています。この研究により早産児の脳性麻痺の発症を予防できる可能性が示唆されています。



新生仔ブタ実験風景



新生仔ブタ実験



新生仔ブタ  
肺動脈カテーテル挿入

## &lt;研究論文&gt;

- 1) Namba F, Go H, Murphy JA, La P, Yang G, Sengupta S, Fernando AP, Yohannes M, Biswas C, Dennery PA. Expression level and subcellular localization of heme oxygenase-1 modulates its cytoprotective properties in response to lung injury. *PLoS One* 2014; under review.
- 2) Yang G, Biswas C, Lin QS, La P, Namba F, Zhuang T, Muthu M, Dennery PA. Heme oxygenase-1 regulates postnatal lung repair after hyperoxia: role of b-catenin/hnRNP signaling. *Redox Biol* 2013;1:234-43.
- 3) Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatr Res* 2010;67:166-72.
- 4) Hussein MH, Daoud GA, Kakita H, Kato S, Goto T, Kamei M, Goto K, Nobata M, Ozaki Y, Ito T, Fukuda S, Kato I, Suzuki S, Sobajima H, Hara F, Hashimoto T, Togari H. High cerebrospinal fluid antioxidants and interleukin 8 are protective of hypoxic brain damage in newborns. *Free Radic Res* 2010 Apr;44(4):422-9.
- 5) Hussein MH, Daoud GA, Kakita H, Kato S, Goto T, Kamei M, Goto K, Ozaki Y, Ito T, Fukuda S, Kato I, Suzuki S, Hashimoto T, Togari H. Effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on respiratory impairment, hepatocellular dysfunction, and leucopenia in a neonatal sepsis model. *Pediatr Surg Int* 2010 Feb;26(2):187-93.
- 6) Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, Goto T, Nakajima Y, Kato T, Hibi M, Tomishige H, Hara F, Kato S, Kakita H, Kamei M, Ito T, Kato I, Sugioka A, Togari H. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- $\beta$  1. *Ann Transplant* 2013 Feb;17;18:63-8.
- 7) Hussein MH, Hashimoto T, Suzuki T, Daoud GA, Goto T, Nakajima Y, Hibi M, Kato T, Okumura N, Tomishige H, Hara F, Kakita H, Kato S, Kamei M, Ito T, Fukuda S, Kato I, Suzuki S, Togari H. Children undergoing liver transplantation for treatment of inherited metabolic diseases are prone to higher oxidative stress, complement activity and transforming growth factor- $\beta$  1. *Ann Transplant* 2013;(18):63-8.