



神経研究所／疾病研究第二部 伊藤 雅之室長

新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE)

# 赤ちゃんの脳を守るための新しい分子を発見

疾病研究第二部は、小児期に起こる神経発達障害を研究する組織です。ミトコンドリア病、遺伝性発達障害、大脳白質変性症、てんかん、脳形成障害など多岐にわたっています。新生児低酸素性虚血性脳症は出生時の赤ちゃんに起こり、高頻度に重篤な脳傷害を残します。この症状を早期に診断するための決め手になる分子を発見しました。

#新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) #LOX-1 #早期診断

## 赤ちゃんの脳循環障害

赤ちゃんは生まれる時、お母さんのお腹の中から外界へ出てきます。この前後の時期に、赤ちゃんとお母さんの身体は大きく変化します。特に赤ちゃんは産道を通ることによる物理的な障害、急激な高酸素濃度の環境変化による化学的な障害などさまざまな変化をくり返してきます。周産期医療が進んでいる今でも、約10%に仮死という状態が起こり、その数%に新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) という脳障害をきたします。日本の出生数は年々下がり、最近では年間約90万人ですが、少ない数字ではありません。一時的に呼吸ができない、脳血液の循環が十分でない時に仮死になります。この状態が続くとHIEとなり、脳傷害に陥る可能性が高くなります。HIEの診断は重症度に応じて軽度、中等度、重度の3つに分けています。中等度と重度は不可逆的な変化をもたらすため、治療の対象となります。根本的な治療がないため、対症療法に限られますが、唯一低体温療法が有効と考えられています。しかし、低体温療法でも約50%は脳性麻痺やてんかんなどの重篤な神経後障害をもたらします。(図1)

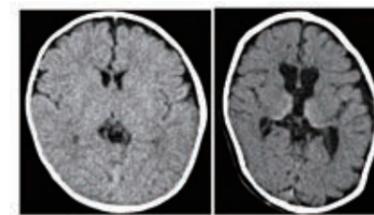


図1 正常な脳が虚血、低酸素状態になるとHIEが発症する。重症だと不可逆的な脳障害となり、脳性麻痺やてんかん、発達障害などの後障害が起こる

## LOX-1の診断の有効性

私たちは、HIEのモデル動物を作り、病巣部ではLOX-1 (レクチン様酸化LDL受容体1) が有意に上昇し、低体温療法という治療により正常値に戻ることを明らかにしました (論文1)。

この動物実験から、HIEの診断に使える可能性を求めて、4施設の共同研究を行いました。その結果、生後6時間以内の血液中sLOX-1 (LOX-1の可溶性領域) 値がHIEでは有意に上昇し、重症度に比例して高くなり、軽度と中等度以上を分ける (低体温療法を推奨する) 値を決めることができました (sLOX-1が550pg/μl以上)。さらに、退院時の予後予測ができることを明らかにしました (予後良好: sLOX-1が1000pg/μl以下, 予後不良: sLOX-1が1900pg/μl以上)。このことから、赤ちゃんが生まれて6時間以内に採血し、そのsLOX-1値により治療法が決められること、神経学的後障害を予測してその後の経過観察、治療の介入が可能になることが示唆されました (論文2)。(図2)

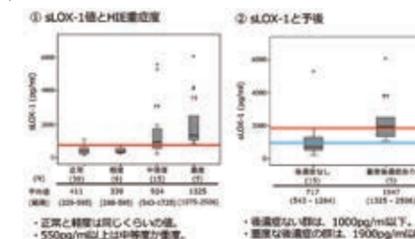


図2 生後6時間以内に採血したsLOX-1値は、重症度、低体温治療適用、予後と関連する

## 臨床応用のための大規模調査

この研究では、血液sLOX-1値がHIEの早期診断に有効であること、障害を残すかどうか予測が可能であることを明らかにしましたが、参加した患者さんの数が少ないため臨床応用することができません。そこで、全国23施設との共同研究で前向き大規模研究を行なっています。この大規模研究では、120名程度の参加者について、生後6時間以内の血液sLOX-1値と退院時、1歳半時の発達と神経学的評価を行ない、これらの相関を調べています。さらに、この検査がベッドサイドでできるように、検査薬の開発を行なっています。(図3)

これまでのHIEの診断は医師の経験によるところが大きいのでしたが、今回の成果から客観的な数値で判断できるようになります。これにより新生児医療経験を問わず、HIEの早期診断が可能になり、治療の選択が容易になります。その結果、限られた高度医療施設をより有効に利用することができるようになります。

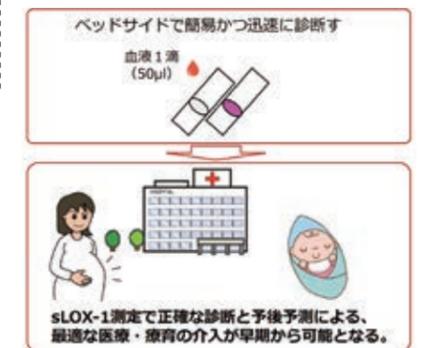


図3 新しい診断法の開発 (イムノクロマト検査)

【リファレンス】 論文1. Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M. LOX-1 Is a Novel Therapeutic Target in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Am J Pathol 2014;184:1843-1852.  
論文2. Akamatsu T, Sugiyama T, Aoki Y, Kawabata K, Shimizu M, Okazaki K, Kondo M, Takahashi K, Yokoyama Y, Takahashi N, Goto Y, Oka A, Itoh M. A pilot study of soluble form of LOX-1 is a novel biomarker for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J Pediatr 2019;206:49-55. doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.036  
プレスリリース 2018年12月12日「赤ちゃんの脳障害を見極める新たな」バイオマーカーを発見～新生児低酸素性虚血性脳症の早期診断・発見に期待～  
<https://www.ncnp.go.jp/topics/2018/20181212.html>



疾病研究第二部のメンバー

神経研究所 (疾病研究第二部)

