

課題番号 61

## 人工呼吸器関連新生仔肺傷害マウス及び胎児肺上皮細胞を用いた新生児慢性肺疾患の病態解明とマイクロRNAによる治療法開発

### [1] 組織

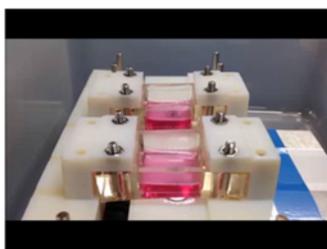
代表者：宮崎恭平  
(福島県立医科大学小児科学講座)  
対応者：久保 純  
(東北大学加齢医学研究所)  
分担者：久米庸平  
(福島県立医科大学小児科学講座)  
柏原祥曜  
(福島県立医科大学小児科学講座)  
前田創  
(福島県立医科大学小児科学講座)  
郷勇人  
(福島県立医科大学小児科学講座)

研究費：16万1680円，旅費1万8320円

### [2] 研究経過

新生児慢性肺疾患(以下 CLD)は早産児の重篤な合併症の一つで、酸素暴露、人工呼吸管理や感染などによる肺傷害に関わるがその病態メカニズムは明らかでない。

個体を構成するほぼすべての細胞は、生命活動において常に機械的刺激(メカニカルストレス)を受けているが、各臓器のメカニカルストレスの受容については未だ不明な点が多い。肺においても常に伸展・収縮を繰り返し、メカニカルストレスを受けている。人工呼吸器管理中の肺においては、過剰なメカニカルストレスが人工呼吸器関連肺障害の発症機序として考えられている。本研究では、未熟肺にかかる過剰伸展によるメカニカルストレスを *in vitro* と *in vivo* の実験系で再現し、CLDの病態を解明することと、目的とした。



### (協議内容)

2019年9月10日

・東北大学加齢医学研究所内

miR21がPTEN、spry1、smad7、PDCD4を直接制御していることを確認するためデュアルルシフェラーゼアッセイを行った。結果は予想していた結果とは逆の結果が得られ、今回のアッセイでは証明できない可能性が考えられた。今後はmiR21発現方法を変更して行うこと、またmiR21トランスフェクションによるPTEN、spry1、smad7、PDCD4の発現変化をPCR、ウェスタンブロットを用いて検証する方針に変更して行うことを協議した。

それ以外はメールでディスカッションをしつつ研究を遂行した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、単離培養した胎児肺胞上皮細胞への伸展刺激試験から得られた網羅的遺伝子解析データが5月にアメリカで開催されたアメリカ小児科学会に採択され報告してきた。その実験データから、異なる伸展刺激条件での細胞伸展刺激装置が必要となり、現在制作依頼中である。

第2に新生仔マウス用人工呼吸器に関して、デバイスは東京農工大学の吉野氏(前東北大学学際フロンティア所属)に制作依頼中である。現在圧制御装置の開発中である。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、肺胞上皮細胞メカニカルストレスモデルを用いた遺伝子ネットワーク解析プロジェクトに発展している。新生児マウス用人工呼吸器も完成間近で *in vitro* で得られた知見を *in vivo* でも確認する予定である。また、本共同研究で明らかになった網羅的遺伝子解析の成果は、CLD領域でのmicroRNAやnon coding RNAという新しい研究領域の開拓(萌芽的研究の発見)に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

(1) Gene network analysis in *in vitro* stretch-induced lung injury model. Kyohei Miyazaki, Hayato Go, Pediatric Academic Society meeting 2019, Baltimore, MD

上記演題名で2019年5月に開催されたPAS meetingに採択され報告した。今後は追加実験によりさらなるデータ集積をし、発表予定である。