

## (1) ミトコンドリア遺伝病に対する核移植を用いた遺伝子治療の試み

**[講師] 立花 眞仁 (東北大学産科 講師)**

### **[要旨]**

ミトコンドリア遺伝子異常に起因するミトコンドリア遺伝病は、進行性で、現在有効な治療は存在しない。母系遺伝を示すミトコンドリア遺伝病は卵子形成過程におけるボトルネック効果などの未解明な機構から、その伝搬、発症を予測する事は困難である。そこで、患者家族にとってはミトコンドリア遺伝病の伝搬防止が有効と考えられ、現在2つのアプローチが提唱されている。一つは着床前診断 (PGD) による異常胚の排除であり、他方は我々が提唱した紡錘体置換法

(MST 法) に代表されるミトコンドリア置換 (MRT: mitochondrial replacement therapy) を用いた配偶子系列遺伝子治療である。

本日の講演では、核移植技術を用いた①ミトコンドリア遺伝病の着床前診断 (PGD) の検証と着床前期から着床後におけるミトコンドリア遺伝子の遺伝的浮動 (Genetic drift) の検討、②ミトコンドリア遺伝病伝搬防止を目的とした新規の配偶子系列遺伝子治療方法 (MST 法) の開発と安全性の検証、そして③ミトコンドリア遺伝病患者における体細胞遺伝子治療としての体細胞核移植の可能性、についてこれまでに得られた知見を紹介する。

### **[略歴]**

- H11/3 日本大学医学部卒 (MD)、同年東北大学産婦人科学教室入局
- H18/3 東北大学大学院卒 (PhD)、同年東北大学産婦人科助教
- H20/6 Oregon Health & Science University, Oregon National Primate Research Center, Postdoctoral Research Fellow
- H21/7 同大 Senior Research Associate
- H23/7 同大 Staff Scientist 1
- H25/9 みやぎ県南中核病院 産婦人科 科長
- H26/4 同 産婦人科 部長
- H27/7 東北大学病院産科 助教
- H28/4 東北大学病院産科 講師

### **[文献]**

- Tachibana, M. et al., (2009): Mitochondrial gene replacement in primate offspring and embryonic stem cells. *Nature*, **461**, 367-372.
- Lee, H.-S. et al., (2012): Rapid Mitochondrial DNA Segregation in Primate Preimplantation Embryos Precedes Somatic and Germline Bottleneck. *Cell Reports*, **1**, 10.
- Tachibana, et al., (2013): Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*, **493**, 627-631.
- Tachibana, et al., (2013) : Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell* **153**, 1-11

## (2) 小児難聴に対する診断、治療、療育 - 人工内耳医療がもたらしたパラダイムシフト -

**【講師】 川瀬 哲明（東北大学大学院医工学研究科/医学系研究科（兼）・教授）**

### **【要旨】**

1991年に本邦で最初の小児人工内耳が行われてから四半世紀が経過した。この間、1994年には保険適用となり、適応年齢の下限も、2006年に1歳6ヶ月に、2014年には1歳（体重8kg以上）に引き下げられ、人工内耳は、重度難聴児に対する標準的医療として確実な成績を収めてきている。以前であれば、補聴器の効果が十分期待できず、手話なども併用したコミュニケーション手段を用いて支援学校での療育を受けていたであろう児が、今では早期からの人工内耳の装用により、普通小学校へ進学することも決して珍しくない時代になった。現在、わが国では年間1000例以上の人工内耳手術が行われているが、その約半数が小児例である。これまでの国内外の膨大なる臨床データからは、早期発見、早期診断による低年齢手術（両耳同時手術）の有用性が示されてきている。実際、新生児聴覚スクリーニングや難聴遺伝子検査の普及もすすみ、今後はますます早期発見、早期診断による早期手術がすすめられていくものと思われる。

本講演では、小児人工内耳医療をとりまく診断・治療・療育の現状と将来について解説する。

### **【略歴】**

昭和 57年 東北大学医学部卒業  
昭和 59年 東北大学医学部附属病院耳鼻咽喉科文部教官（助手）  
（平成 2年～平成 5年 米国ハーバード大学・研究員として留学）  
平成 7年 東北大学医学部附属病院耳鼻咽喉科文部教官（講師）  
平成 14年 東北大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野（助教授）  
平成 20年 東北大学大学院医工学研究科 聴覚再建医工学分野（教授）  
東北大学医学系研究科 聴覚・言語障害学分野（教授）（兼担）  
（現在に至る）

### (3) 新生児慢性肺疾患におけるマイクロ RNA の役割解明

【講師】 郷 勇人（福島県立医科大学総合周産期母子医療センター助教）

#### 【要旨】

マイクロ RNA(以下 miRNA)は 18-25 塩基長の一本鎖 RNA で、標的メッセンジャー RNA の翻訳や安定性を抑制することで、発生、細胞増殖、代謝など様々な生命現象を制御している。癌・心血管疾患・糖尿病・肺疾患など、様々なヒト疾患の発症において、miRNA が関与していることが明らかになってきた。成人の癌や感染症などにおいては、miRNA が関与する病態解明が進み、バイオマーカーや治療薬開発などの研究が行われている。一方で、新生児疾患では、miRNA に着目した病態解明や臨床応用が進んでいないのが現状である。演者はマウスを用いて新生児慢性肺疾患（CLD）や肺の発達に関わる miRNA についての研究に従事してきた。現在は重症度の強い CLD モデルマウスと早産児の検体を用いた miRNA 研究を進めている。本セミナーでは、①肺の発達段階における miR-196a の役割、②CLD モデルマウスにおける miR-21 の役割、③新生児疾患における miRNA の臨床応用、について発表したい。

#### 【略歴】

2001 年 4 月	福島県立医科大学医学部 卒業
2001 年 4 月	福島県立医科大学小児科学講座
2002 年 10 月	寿泉堂総合病院小児科
2003 年 4 月	国立郡山病院小児科
2003 年 10 月	竹田総合病院小児科
2004 年 10 月	福島県立医科大学総合周産期母子医療センター助手
2012 年 4 月	福島県立医科大学総合周産期母子医療センター助教
2012 年 4 月	フィラデルフィア小児病院研究所
2014 年 4 月	福島県立医科大学総合周産期母子医療センター助教
2015 年 4 月	太田西ノ内病院 NICU 室長
2016 年 4 月	福島県立医科大学総合周産期母子医療センター助教

#### 【参考文献】

1. Go H, Ping La, Namba F, et al. (2016) MiR-196a regulates heme oxygenase-1 by silencing Bach1 in the neonatal mouse lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 311:L400-L411.
2. Namba F, Go H, Murphy JA, et al. (2014) Expression level and subcellular localization of HO-1 modulates its cytoprotective properties in response to lung injury: a mouse model. *PLoS One.* 2014; 9: e90936.

#### (4) 先天性リンパ異常 (忘れられている第3の循環)

【講師】 柴崎 淳 (神奈川県立こども医療センター 新生児科)

##### 【要旨】

リンパ異常という観点から、胎児水腫・乳び胸水・乳び腹水の病態について概説する。

##### リンパ管の解剖・生理

ほとんど全ての組織はリンパ管を持っており、間質からの余分な水分を誘導する役割を果たしている。リンパ管のない例外的な臓器は、皮膚の表面、中枢神経、末梢神経、骨、胎盤といわれていてきたが、最近は脳にもリンパが存在することが分かってきた。リンパ管は開放系であり、リンパ管の終点は静脈だが、始まりは血管と接しておらず間質組織に開放している。リンパ管の初期部分にはリンパ毛細管と呼ばれ、ポンプ機能を持ち、間質組織に漏れた水やタンパク質を再吸収する。リンパ毛細管に続く集合リンパ管には逆流を防止する弁があり、壁の平滑筋が蠕動してリンパ液を移動させる。そのため、リンパ液は常に一定方向に輸送され逆流しない。骨格筋の働きや呼吸に伴う胸腔内圧の変化により、リンパの流れは促進される。成人の下肢のリンパ管圧は $30 \pm 10 \text{ mmHg}$ とされており、静脈圧より高いため、リンパは静脈方向に流れる。しかし、これらのリンパ流を形成する経路に異常が生じるとリンパの逆流や漏出が起きる。例えば、胸管からのリンパ流を受ける静脈圧が上昇すると胸管のリンパ流は悪化し、逆流することもある。胸管を流れるリンパ液には、間質から回収された水だけでなく、腸管や肝臓からの乳びも関与する。胸管を流れるリンパ液は成人で $1.5 \sim 2.5 \text{ L/日}$ とされ(胸管以外で $0.5 \text{ L/日}$ )、食事の摂取や哺乳で増加する。炭水化物やたんぱく質の摂取では、胸管を流れるリンパの量は大きく変わらないが、脂肪の摂取により2~10倍に増加する<sup>1), 2)</sup>。

##### リンパ系の画像検査とPulmonary Lymphatic Perfusion Syndrome

最近まで、胸腔・腹腔内のリンパ管を評価する検査法は、リンパシンチグラフィやリンパ管造影などに限られていた。リンパシンチグラフィは画像解像度が低く、正確な病態の把握は難しい。リンパ管造影は鮮明にリンパ異常を診断できるが、難易度と侵襲度が高い。近年、SPECT/CTやMR Lymphangiography<sup>3)4)</sup>などにより、画像解像度が高く、胸腔内の病変が詳細に分かるリンパ管の画像診断が報告されるようになった。特にMR Lymphangiographyは画像の解像度が高く、詳細なリンパ管の病変まで診断が可能である。MR Lymphangiographyにより、乳び胸水、乳び腹水、フォンタン術後のPlastic Bronchitisや蛋白漏出性胃腸症などはPulmonary Lymphatic Perfusion Syndromeという概念から考えることも提唱されている<sup>4)</sup>。また、ICG蛍光リンパ管造影法<sup>5)</sup>は、皮下2 cmまでのリンパ管までしか見ることができないため、胸腔や腹腔内のリンパ管は観察できないが、四肢や体幹表面のリンパ管を簡単にベッドサイドで評価可能であり、病態の把握・

診療の方針決定に有用であるかもしれない。開胸や開腹手術でのリンパ漏出部位の同定にも、ICG蛍光リンパ管造影法は有用である<sup>6)</sup>。今後、これらの画像診断によりリンパ異常の病態解明が進むことが期待される。

#### 胎児水腫と乳び胸水、乳び腹水の治療

治療の目的は、胸水除去による呼吸障害の改善、栄養障害と免疫不全の予防、可能であれば乳びが漏出する原因の改善である。当院では生後1ヶ月以内に乳び胸水に停止させることを目標に、様々な治療を組み合わせている。リンパ異常の病態を正確にとらえ、病態に応じた治療を行うことが重要と考える。これらの治療について文献での報告と当院での経験を交えて概説したい<sup>7)・17)</sup>。

産科管理：胎児治療（胸腔羊水腔シャント）、娩出時期の決定について

内科的治療：胸水の排液、栄養管理、オクトレオチド、シロリムスなど

外科的治療：胸管結紮術、胸膜癒着術、漏出部位の閉鎖手術、胸腔腹腔シャント術、リンパ管静脈吻合術、リンパ節造影と胸管塞栓術

#### まとめ

胎児水腫・乳び胸水・乳び腹水は、自然停止し、良好な経過をたどる症例がいる一方で、病態が不明なまま治療に難渋し、救命できない症例も存在する。リンパ異常の病態を画像診断などを用いて正しく理解することが、今後の診療の発展に寄与すると考える<sup>12)</sup>。

#### 【略歴】

2000年 大阪市立大学医学部卒業  
2000-2002年 神奈川県立こども医療センター 新生児科ジュニアレジデント  
2002-2003年 藤沢市民病院 小児科  
2003年-現在 神奈川県立こども医療センター 新生児科

#### 【文献】

1. Tutor JD. Chylothorax in infants and children. *Pediatrics*. 2014;133(4):722-33.
2. Norman Browse (Author), Kevin Burnand (Author), Peter Mortimer. *Diseases of the Lymphatics (Hodder Arnold Publication) 1st Edition*
3. Dori Y, Keller MS, Rome JJ, et al: Percutaneous lymphatic embolization of abnormal pulmonary lymphatic flow as treatment of plastic bronchitis in patients with congenital heart disease. *Circulation* 133:1160-1170, 2016
4. Itkin M. [Interventional Treatment of Pulmonary Lymphatic Anomalies.](#) *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(4):299-304.
5. Shibasaki J, Hara H, Mihara M, et al. Evaluation of lymphatic dysplasia in patients with congenital pleural effusion and ascites using indocyanine green lymphography. *J Pediatr* 2014;164:1116e20.

6. 福嶋祥代, 五百蔵智明, 藤原安曇, 上村裕保, 柄川剛, 久呉真章. インドシアニングリーンを使用し外科的治療が奏功した先天性乳糜腹水の1例. 日本新生児成育医学会雑誌 28(2): 255-260 2016
7. Das A, Shah PS. Octreotide for the treatment of chylothorax in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (9): CD006388
8. Testoni D, Hornik CP, Neely ML, Yang Q, McMahan AW, Clark RH, Smith PB; Best Pharmaceuticals for Children Act — Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Safety of octreotide in hospitalized infants. *Early Hum Dev.* 2015;91(7):387-92.
9. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Brantly ML, Stocks JM, Brown KK, Lynch JP 3rd, Goldberg HJ, Young LR, Kinder BW, Downey GP, Sullivan EJ, Colby TV, McKay RT, Cohen MM, Korbee L, Taveira-DaSilva AM, Lee HS, Krischer JP, Trapnell BC; National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium; MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011. 28;364(17):1595-606.
10. フェルディ.リンパ学.医師、理学療法士、マッサージ師のために. 第7版.DLM技術者会.2013
11. Mihara M, Hara H, Shibasaki J, Seki Y, Hayashi A, Iida T, Adachi S, Uchida Y, Kaneko H, Haragi M, Murakami A. Indocyanine green lymphography and lymphaticovenous anastomosis for generalized lymphatic dysplasia with pleural effusion and ascites in neonates. *Ann Vasc Surg.* 2015 Aug;29(6):1111-22.
12. Yinon Y, Grisaru-Granovsky S, Chaddha V, et al. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:58–64.

## (5) 成育限界の現在・過去・未来

**【講師】 南 宏尚（高槻病院小児科主任部長）**

### **【要旨】**

この15年間に、超早産児の全身管理は大きく変化し、また超重症児に対する体外循環や脳低温療法といった新しい治療法の導入がありました。治療成績の向上とともに、私たちの関心は「いかに命を救うか」から「いかによく成長発達させるか」に移行してきました。しかし、その過程で、「よく成長発達しない対象にどう対処するのか」という倫理的問題とも直面することとなりました。高槻病院は2001年に総合周産期母子センターに指定されて以来、新生児医療のいわば周回遅れ状態から、フロントランナーを目指して走り続けています。その経緯を紹介するとともに、これから小児の総合医として私たちが目指すべき方向をみなさんと共に考えたいと思います。

### **【略歴】**

昭和 63 年 03 月 神戸大学医学部卒業  
昭和 63 年 05 月 兵庫県立こども病院  
平成 03 年 04 月 兵庫県立加古川病院小児科  
平成 06 年 04 月 姫路赤十字病院小児科  
平成 07 年 04 月 高槻病院小児科  
平成 13 年 04 月 高槻病院総合周産期母子センター

### **【学会活動】**

日本周産期・新生児医学会評議員  
日本新生児成育医学会評議員  
大阪新生児診療相互援助システム（NMCS）副会長  
近畿新生児研究会代表幹事

### **【参考文献】**

1. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature.  
Pediatr Neurol. 2015 Feb;52(2):143-52.
2. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants.  
N Engl J Med. 2017 Feb 16;376(7):617-628.
3. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation.  
Pediatrics. 2013 Jul;132(1):62-71.