

東京大学
群馬県立小児医療センター
かずさ DNA 研究所
千葉大学

新生児のうんち（初回胎便）のタンパク質組成を解明 ——性別、在胎週数、疾患の有無で異なる——

発表のポイント

- ◆早産児を含む新生児の胎便に対して最先端技術を駆使したプロテオーム解析を実施し、胎便中にヒト由来となる多数のタンパク質が存在していることを明らかにしました。
- ◆胎便タンパク質の組成は、性別、在胎週数、先天性疾患の有無、母体の状態によって異なること、さらに早産児では細胞外マトリックス成分を多く含むことを発見しました。
- ◆本研究成果は、在胎週数の予測を可能とするほか、新生児に負担をかけることなく、新生児の消化管の状態を評価するための新しい方法となることが期待されます。



新生児の初回胎便のプロテオーム解析

概要

東京大学医学部附属病院 小児科 設楽佳彦助教、小児外科 渡辺栄一郎医師（群馬県立小児医療センター 一般外科 部長）、かずさ DNA 研究所 応用プロテオミクスグループ 川島祐介グループ長、紺野亮特任研究員、千葉大学国際高等研究基幹 吉原正仁准教授らの研究グループは、早産児を含めた新生児（注1）が排出する初回胎便（注2）に含まれるタンパク質組成を明らかにしました。

これまで、新生児の胎便に含まれるタンパク質組成は知られていませんでしたが、本研究グループの渡辺・川島が独自に構築した便のプロテオーム解析（注3）から、初回排泄された胎

便中には、少なくとも 5,370 種類のヒト由来となるタンパク質の一部または全体が含まれていることを世界で初めて確認しました。胎便中のタンパク質組成においては、性別、在胎週数（注 4）、先天性の消化管疾患などの先天性疾患の有無、母体状況による違いを認めました。さらに、胎便タンパク質から在胎週数を予測するモデルを構築し解析した結果から、先天性の消化管疾患や心疾患のある新生児は、消化管が未熟であるという可能性が考えられました。本研究で見出された侵襲なく採取できる胎便を用いる方法は、新生児に負担なく新生児の消化管の状態を評価できる新しい手法になることが期待されます。なお、本研究成果は 2024 年 7 月 17 日（日本時間）、英国科学誌「Nature Communications」のオンライン版に掲載されました。

発表内容

超早産児（注 5）や超低出生体重児（注 6）などの未熟性が強い新生児は、壊死性腸炎（注 7）や胎便関連性腸閉塞（注 8）などの病気になりやすく、死亡率が高くなります。これまで、さまざまな種類の検体を用いて研究が行われてきましたが、これらの疾患の原因や病態の解明には至っておらず、侵襲を伴う検体採取も課題となっていました。そこで、本研究グループは、新生児に負担なく採取できる胎便に着目し、胎便タンパク質の解析に成功しました。

まず、プロテオーム解析から、出生後に初めて排泄された胎便中には 5,370 種類のヒト由来となるタンパク質が含まれていることが判明しました。これらを詳細に分析すると、胎便中に含まれるタンパク質は、食道、胃、肝臓、膵臓、そして小腸や大腸などの消化管だけではなく、脳、心臓、肺などの全身のあらゆる臓器や組織を由来とする、多数の生物学的機能を持ったタンパク質の集合体であることがわかりました。

次に、早産児では女児がより疾患に対する耐性を示すことから、胎便タンパク質の男女差を確認したところ、両者には明らかな差が認められました。女児では体液性免疫（注 9）に関連するタンパク質が高く、性別が生後早期の発達における消化管のストレス耐性に影響を与える可能性が考えられました（図 1）。

また、在胎週数と胎便タンパク質の関連を調べたところ、在胎週数で変動するタンパク質のパターンの存在が確認できました。特に早産児では、ラミニン、インテグリン、コラーゲンなどの細胞外マトリックス（注 10）の成分が多いことがわかりました。粘液成分として知られているムチン（注 11）に着目すると、早産児には特有のムチン組成があることもわかりました。これらの胎便の特徴は、新生児が成熟度の影響を受け、出生後早期の早産児によくみられる消化管疾患と関与しているものと考えられます（図 1）。

さらに、4 つの疾患群（消化管疾患、先天性心疾患、染色体異常、先天感染）と母体の状態（妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群）と胎便タンパク質組成の関係性を調べたところ、各疾患群や母体の状態で、胎便タンパク質が異なることが確認できました（図 1）。

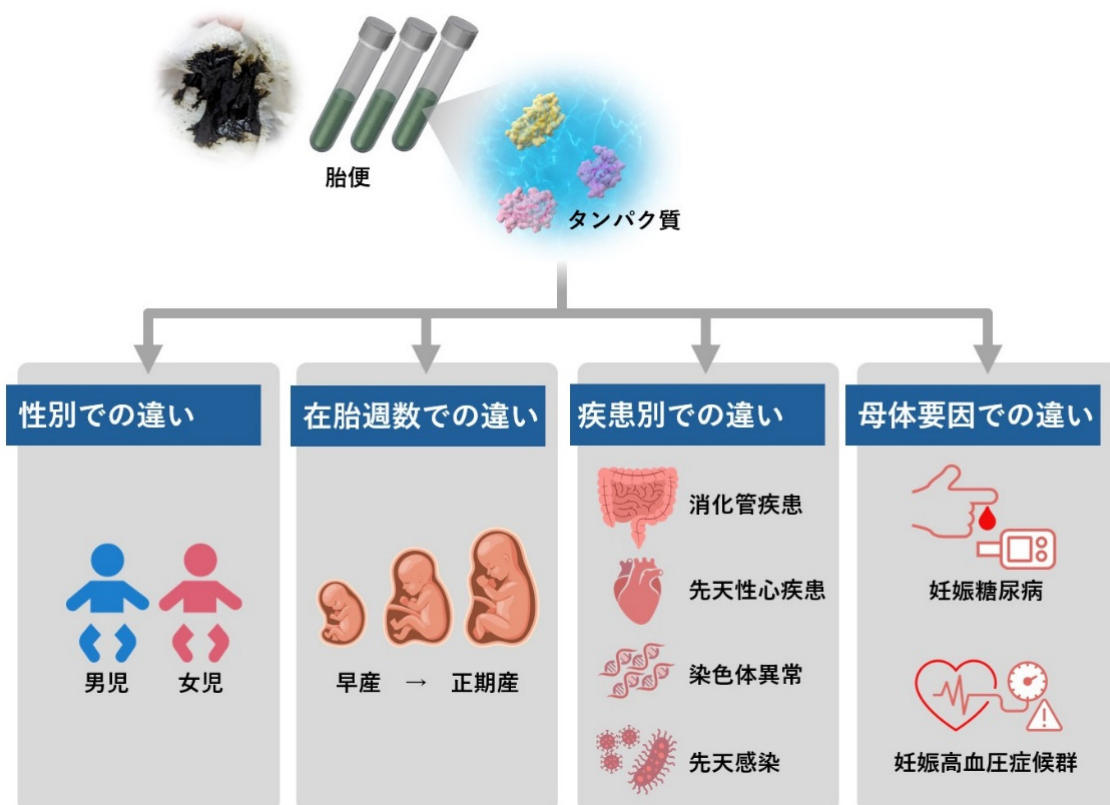


図 1：性別、在胎週数、疾患、母体要因によるプロテオーム解析

最後に、胎便タンパク質組成の違いに着目して、在胎週数予測が可能かどうかを検討しました。機械学習手法の一つであるラッソ (Lasso) 回帰 (注 12) を用いることで、57 種類のタンパク質を使用した在胎週数予測モデルの構築に成功しました (図 2)。本モデルから、先天性の消化管疾患や心疾患では、予測週数が実際の週数より低いことがわかりました。これは、消化管の未熟性や心機能低下による血流分布異常が一因となっているものと考えられます。

本研究では、新生児に負担をかけず採取可能な胎便に多数のタンパク質が含まれること、それらの組成が在胎週数などさまざまな要因で異なることを明らかにしました。今回の研究成果は、新生児の消化管生理学の解明だけでなく、先天性の消化管疾患や心疾患、染色体異常、先天感染などの全身性疾患の病態生理学の解明にも大いに役立つことが期待されます。



図 2：胎便中のタンパク質を使用した在胎週数予測

研究グループ

国立大学法人 東京大学

医学部附属病院

小児科

設楽 佳彦 助教

小児外科

渡辺 栄一郎 届出研究員

兼：群馬県立小児医療センター 一般外科 部長

大学院医学系研究科

産婦人科学講座

永松 健 准教授（研究当時）

現：国際医療福祉大学 医学部 産科・婦人科学 教授

公益財団法人 かずさ DNA 研究所

ゲノム事業推進部 応用プロテオミクスグループ

川島 祐介 グループ長

紺野 亮 特任研究員

国立大学法人 千葉大学

国際高等研究基幹

吉原 正仁 准教授

兼：千葉大学大学院医学研究院 人工知能（AI）医学 准教授

兼：大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点（WPI-PRIME） 特任教授

論文情報

雑誌名：Nature Communications

題名：Host-derived protein profiles of human neonatal meconium across gestational age.

著者名：Yoshihiko Shitara*, Ryo Konno*, Masahito Yoshihara*, Kohei Kashima, Atsushi Ito, Takeo Mukai, Goh Kimoto, Satsuki Kakiuchi, Masaki Ishikawa, Tomo Kakihara, Takeshi Nagamatsu, Naoto Takahashi, Jun Fujishiro, Eiryō Kawakami, Osamu Ohara, Yusuke Kawashima**, Eiichiro Watanabe**

(*共同第一著者、**責任著者)

DOI：10.1038/s41467-024-49805-w

URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-49805-w>

研究助成

本研究は、科研費「便プロテオーム解析を用いた小児外科疾患の原因解明と新規治療法の探索（課題番号：19K24007）」、「胎便プロテオーム解析を用いた新生児消化管疾患に対する新たな治療戦略創出への挑戦（課題番号：23K15465）」、「便プロテオーム解析を用いた小児外科疾患のトランスレーショナルリサーチ（課題番号：19H05561）」、川野小児医学奨学財団研究助成「便プロテオーム解析を用いた壊死性腸炎と未熟児腸内環境の病態解明に関する研究」、群馬健康医学振興会研究助成「胎便プロテオーム解析を用いた新生児消化管疾患に関するトランスレーショナルリサーチ」の支援により実施されました。

用語解説

(注1) 新生児

生まれた日を0日とカウントし、生後28日未満までの赤ちゃんのことを言います。

(注2) 胎便

胎児の腸管内に含まれる緑黒色の粘稠な物質で、出生後に排泄されるものです。

(注3) プロテオーム解析

タンパク質の総体のことをプロテオームと呼び、それらを解析する学問や技術のことをプロテオーム解析と言います。

(注4) 在胎週数

胎児が母親のお腹の中にいる期間を示す言葉で、通常は妊娠の週数を表す場合に使用されます。

(注5) 超早産児

在胎37週未満で出生した児を早産児と定義し、そのうち在胎28週未満で出生した児を超早産児と定義します。

(注6) 超低出生体重児

出生体重が2,500g未満で出生した児を低出生体重児と定義し、そのうち1,000g未満で出生した児を超低出生体重児と定義します。

(注 7) 壊死性腸炎

新生児期に発症する急性腹症の一つで、在胎週数や出生体重が小さいほど発症率や死亡率が高くなります。

(注 8) 胎便関連性腸閉塞

主に早産児、極低出生体重児にみられる胎便排泄遅延と腹部膨満を特徴とする機能的腸閉塞です。胎便が小腸や大腸に詰まることで発症します。

(注 9) 体液性免疫

抗体が中心になって抗原を排除する免疫の仕組みのことです。

(注 10) 細胞外マトリックス

すべての組織や臓器に存在し、生物の細胞の外に存在する不溶性物質です。主成分はコラーゲンですが、ラミニン、インテグリンなどさまざまな成分が含まれています。

(注 11) ムチン (Mucin)

動物由来の高分子糖タンパク質で、消化管・気道の粘膜上皮や唾液腺などで産生されるねばねばとした粘液の主な成分です。

(注 12) ラッソ (Lasso) 回帰

予測モデルをシンプルに保つために、不要な予測変数を自動的に除外し、重要な変数のみを選択する方法です。これにより、過学習を防ぎ、かつ解釈しやすいモデルを構築できます。

問合せ先

東京大学医学部附属病院

小児外科

届出研究員 渡辺 栄一郎 (わたなべ えいいちろう)

*連絡先は群馬県立小児医療センター

小児科

助教 設楽 佳彦 (したら よしひこ)

公益財団法人 かずさ DNA 研究所 ゲノム事業推進部 応用プロテオミクスグループ
グループ長 川島 祐介 (かわしま ゆうすけ)

国立大学法人 千葉大学 国際高等研究基幹
准教授 吉原 正仁 (よしはら まさひと)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

かずさ DNA 研究所 広報・教育支援グループ

Tel : 0438-52-3930 E-mail : kdri-kouhou@kazusa.or.jp

千葉大学 広報室

Tel : 043-290-2018 E-mail : koho-press@chiba-u.jp

群馬県立小児医療センター 事務局総務課

Tel : 027-952-3551 E-mail : syouni@pref.gunma.lg.jp