

三浦真澄 学位論文審査要旨

主査	林	一彦
副主査	大野	耕策
同	神崎	晋

主論文

早産、正期産児における臍帯血アディポサイトカインの研究：

子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン、レプチン値の検討

（著者：三浦真澄、長石純一、船田裕昭、上山潤一、堂本友恒、河場康郎

美野陽一、木下朋絵、鞆嶋有紀、長田郁夫、花木啓一、神崎 晋）

平成19年3月 米子医学雑誌58巻掲載予定

学 位 論 文 要 旨

早産、正常産児における臍帯血アディポサイトカインの研究： 子宮内発育と臍帯血多量体アディポネクチン、レプチン値の検討

脂肪組織はエネルギーの備蓄、供給としての役割のみならず、非常に多岐にわたる生理活性物質（アディポサイトカイン）を産生、分泌する生体内最大の内分泌臓器である。

アディポネクチンは、このアディポサイトカインの一つで、ヒト血液中では3量体を基本とする低分子量アディポネクチン、さらに3量体が重合した6量体の中分子量アディポネクチン、12～18量体の高分子量アディポネクチン（high molecular weight adiponectin：HMW-Ad）として存在する。近年、成人での研究で、HMW-Adが活性型であることが明らかとなってきた。

レプチンは、主に視床下部に作用し、摂食抑制作用やエネルギー代謝亢進作用により体脂肪量を調節するアディポサイトカインとして注目されている。

近年、内臓脂肪蓄積を主病態とするメタボリックシンドロームが注目を浴びている。Barkerらは、疫学的調査から子宮内発育遅延の児は成人期にメタボリックシンドロームを高率に発症することを見出した。これは、胎児期の子宮内環境による内分泌代謝系への影響が成人期にも続くfetal programmingと呼ばれる概念で説明される。しかし、メタボリックシンドロームの中心病態である内臓脂肪の蓄積とそれによるアディポサイトカイン分泌の変化が、何時からみられるかは未だ不明である。

本研究は、出生時の臍帯血T-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比、レプチンを測定し、在胎週数によるアディポサイトカインの標準域を設定した。さらに子宮内での発育が遅延したsmall for gestational age（SGA）児群と正常発育をしたappropriate for gestational age（AGA）児群を比較し、子宮内での栄養状態と出生時のアディポサイトカインの関係を検討した。

対 象

対象は2002年5月1日から2006年6月30日までに鳥取大学医学部附属病院で出生した新生児86例。男児44例、女児42例、在胎週数25週2日～41週3日、出生時体重687g～3660g、出生時身長31cm～51cmであった。出生時に採取した臍帯静脈血を用いて検討した。この研究は、鳥取大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施した。

方 法

臍帯血総アディポネクチン（total adiponectin：T-Ad）、高分子量アディポネクチン（high molecular weight adiponectin：HMW-Ad）、レプチンは、既成のELISA法によるイムノアッセイキット（第一化学薬品）を使用し、使用説明書に基づき、ELISA readerで測定した。

結 果

AGA児のみの検討による臍帯血T-Adの標準域(mean±SD)は、超早産児群(2.20±1.01 µg/ml)、早産児群(8.12±5.26 µg/ml)、正期産児群(14.18±6.44 µg/ml)であった。週数が進むにつれ有意な上昇が見られた(p<0.05)。臍帯血HMW-Adも同様に、超早産児群(0.20±0.26 µg/ml)、早産児群(3.73±3.50 µg/ml)、正期産児群(8.59±4.66 µg/ml)と有意な上昇がみられた(p<0.05)。

AGA児とSGA児の比較について、成熟度の影響を除外するため在胎28週から32週の群、在胎33週から36週の群、37週から41週の群に分類し検討を行った。臍帯血T-Adは、28週から32週の群、37週から41週の群で有意にAGA児の方が高値であった(p<0.05)。33週から36週の群でも、AGA児の方が高い傾向が見られた。臍帯血HMW-Adは、全ての群で有意にAGA児の方が高値であった(p<0.05)。臍帯血レプチンは、正期産児である37週から41週の群で、有意にAGA児の方が高かった(p<0.05)。次に体重の影響を除外するため1500g未満の群と1500gから2500g未満の群に分類し検討を行った。1500g未満の群、1500gから2500g未満の群で、アディポネクチン、レプチンともにAGA児とSGA児で有意な差を認めなかった。

考 察

胎内発育に伴うアディポネクチンの上昇の原因としては、在胎週数が長いことによる脂肪細胞の機能の成熟に起因する可能性と在胎週数の増加に伴う出生時体重(脂肪量)の増加に起因する可能性が考えられる。今回の検討では、在胎週数を一定にしたところAGA群はSGA群に比しアディポネクチンが高値を示し、また出生時体重を一定にするとAGA群とSGA群で有意な差を認めなかった。したがって在胎週数に伴うアディポネクチンの上昇は、在胎週数そのものではなく、出生時体重(脂肪量)に規定しているものと思われる。出生前2ヶ月間の体脂肪量増加は、脂肪細胞の数の増加によるとされ、今回の胎内発育に伴うアディポネクチンの上昇は、それを分泌する脂肪細胞数の増加に起因するものと思われた。また臍帯血アディポネクチンに、性差はなく、胎児期のテストステロン上昇は、アディポネクチン分泌低下に直接結びつかなかった。

出生時体重の影響を除外するため1500g未満、1500g～2500g未満の児で臍帯血T-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比、レプチンを検討したが、全項目でAGA児群とSGA児群の間に有意差を認めなかった。このことから出生時に体重が同じならばSGA児とAGA児のT-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比は差が無く、その後SGA児ではAGA児に比べ低値を示し、メタボリックシンドロームへ進展していく可能性が推測された。またSGA児のなかでもcatch upした児のほうが、血清T-Adが低値だったという報告があるが、少なくとも出生時には同じ体重のSGA児とAGA児ではアディポサイトカイン分泌に差がないことを明らかにした。

結 論

本研究では新生児期におけるHMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比を初めて報告した。AGA児群の臍帯血T-Ad、HMW-Ad、HMW-Ad/T-Ad比の在胎週数群別標準域の特徴は、超早産児群では低値をとり、早産児群、正期産児群にかけて上昇し、臍帯血レプチンでは、正期産児群から上昇していた。またAGA児群では在胎週数に関係なく全ての群で男女差を認めなかった。在胎週数を一定にすると、体重の少ないSGA児群はAGA児群に比してアディポネクチンとレプチンが低かった。一方、出生時体重を一定にして比較した場合、AGA児群とSGA児群でアディポネクチンやレプチンに有意な差を認めなかった。したがって出生時のアディポネクチンとレプチンは、在胎週数ではなく出生時体重(主として脂肪量)に規定されていると考えられた。