

(様式4)

学位論文の内容の要旨

市之宮健二 印

Perinatal Factors Affecting Serum Hepcidin Levels in Low-Birth-Weight Infants
(低出生体重児における血清ヘプシジン値に関する周産期因子の解明)

[背景・目的]

鉄は人体に必須の微量元素である一方、過剰状態では組織障害を引き起こす。低出生体重児ではその未熟性のために遊離鉄による組織障害を受けやすく、鉄過剰は慢性肺疾患や未熟児網膜症および壊死性腸炎などの発症に関与する。そのため、低出生体重児における詳細な鉄動態の解明は、合併症なき生存を目指す治療の策定において重要である。

ヘプシジンは肝で合成される25アミノ酸からなるペプチドホルモンで、鉄代謝のnegative regulatorである。鉄の輸送体である細胞膜上のフェロポールチンに作用し、腸管からの鉄吸収や貯蔵鉄の血中への放出を阻害することで、血清鉄を減少させる。一方で、十分なヘプシジン産生が行われない病態においては、ヘプシジンの作用不足によって鉄過剰に陥ることが知られており、鉄恒常性のためには、適正なヘプシジン産生が必要である。ヘプシジンの産生については、鉄過剰状態や炎症などで促進され、鉄欠乏状態や低酸素などの刺激で抑制されることが、これまでの成人領域の研究により解明されつつある。しかし新生児においてはあまり検討されておらず、特に低出生体重児では未熟性によるヘプシジン産生能の低下が懸念されるものの、その影響は明らかでない。

本研究は、低出生体重児のヘプシジン産生に関して、未熟性を含む様々な周産期因子が及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

[方法]

本研究は前方視的観察研究である。群馬県立小児医療センター産科で出生し、ただちに新生児未熟児病棟で入院管理を要した低出生体重児を対象とした。大奇形、染色体異常および生後早期からの管理が必要な先天異常を有する児は対象から除外した。出生時に採取した臍帯静脈血を用いて、HPLC-MS/MS法で血清ヘプシジン-25 (Hep25) を測定した。ヘプシジンの発現に関連するサイトカインとしてエリスロポエチン (EPO)、インターロイキン6 (IL-6)、可溶性トランスフェリンレセプター (sTfR) を測定した。鉄関連因子としてフェリチン、総鉄結合能、血清鉄を測定した。臍帯動脈血ガス分析の結果および入院時の児血での血算、C反応性蛋白の結果を抽出した。また患者背景および母体情報について診療録より抽出した。

[結果]

低出生体重児92例についてHep25の測定を行い、中央値は7.3ng/mLであった。在胎週数、出生体重の中央値はそれぞれ32.6週、1587gであった。母体背景として、経膾分娩が40%、妊娠高血圧症候群が17%、絨毛膜羊膜炎が35%であった。単変量解析ではlog (Hep25)は出生体重と有意な正の相関を認めた。Hep25は帝王切開群に比し経膾分娩群で高値であり、絨毛膜羊膜炎を認めると高値であった。また母体妊娠高血圧症候群の児では低値であった。Log (Hep25)と血液検査値との相関は、log (IL-6)、log (フェリチン)、トランスフェリン飽和度 (TS)、臍帯血pHとは有意な正の相関を認め、log (EPO)、sTfRとは有意な負の相関を認めた。

目的変数をlog (Hep25)とし、説明変数を在胎週数、出生体重、log (IL-6)、log (EPO)、sTfR、臍帯血pH、TSとして重回帰分析を行った結果、在胎週数、log (IL-6)、log (EPO)、sTfRが有意な因子として選択された。標準化回帰係数は在胎週数とlog (IL-6)で特に高値であった。また、絨毛膜羊膜炎や経膾分娩群ではIL-6は高値であり、母体妊娠高血圧症候群の児ではEPOが高値であった。

[考察]

低出生体重児を対象とした今回の検討では、早い在胎週数の児であるほど血清ヘプシジンが低値であることが明らかとなった。これらの児では様々な蛋白質の合成能や産生応答能などが未熟であることも多く、在胎週数との関連はこうした低出生体重児の特殊性を反映したものと推察される。今回の結果から、未熟性を伴う低出生体重児においては、ヘプシジンの低下により鉄過剰に陥る可能性について留意すべきであることが示唆された。

鉄需要を示唆するsTfRは生体内の造血が高まるほど高値となり、炎症の影響を受けない。ヘプシジンとsTfRに負の相関がみられたことは、鉄需要の高まりがヘプシジン産生を抑制し、鉄吸収を促進させるという反応を示したものと考えられた。

胎内炎症を示唆する絨毛膜羊膜炎の群では、それを認めない群に比べ有意にHep25が高値であった。絨毛膜羊膜炎の児ではIL-6が増加するため、これによりヘプシジンが高値となった可能性がある。また経膈分娩群と帝王切開群の比較においても、同様の理由で経膈分娩群のHep25が有意に高値となったものと推察された。

母体妊娠高血圧症候群では子宮胎盤循環不全に伴い、胎児は低酸素にさらされる。そのため、EPOの産生亢進を介するヘプシジンの抑制が想定される病態であるが、今回の結果はそれに合致するものであった。

[結論]

本研究により、低出生体重児のもつ未熟性が血清ヘプシジン値に強く影響を及ぼすことが分かった。また、鉄需要、炎症、低酸素といった多くの周産期因子もヘプシジン産生に関与していることが示唆された。