

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19688

研究課題名(和文) 極低出生体重児における高フェリチン血症の病態解析

研究課題名(英文) Analysis of hyperferritinemia in very low birth weight infants

研究代表者

藤吉 順子 (Fujiyoshi, Junko)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20467921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：国内のNICUで鉄過剰のモニタリングは一般的に行われていない。しかしながら、赤血球輸血は早産、極低出生体重児への集中治療に不可欠である。この研究の目的は極低出生体重児の鉄動態と臨床像を解析することである。この後方視的観察研究は2009年から2014年のNICUに入院した極低出生体重児213人中、176人を対象とした。24人が高フェリチン血症であった。多変量解析により3つの関連因子：動脈管結紮術、気管支肺異形成、敗血症を見出した。我々はまたヘプシジン-エリスロフェロンが未熟性のため出生時は不十分な反応あることを見出した。この現象は成長とともに変化していく可能性があった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新生児医療で輸血療法は不可避であるため、輸血後鉄過剰症の危険因子を明らかにする必要がある。本研究により極低出生体重児の高フェリチン血症には動脈管結紮術、敗血症、および気管支肺異形成が関連していることが示唆された。また出生後に鉄制御機構が変化していくことも示唆された。この結果を踏まえ、鉄キレートや抗酸化療法といった重症化抑止といったさらなる臨床研究に結び付けることができる。将来的には、早産・極低出生体重児の予後改善となる新たな治療戦略へと展開できるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The substantial risk of iron overload is not routinely monitored in most of the neonatal intensive care units (NICUs) in Japan; however, blood transfusion is an essential strategy for successfully treating preterm low-birth-weight infants. The aim of this study was to investigate the iron status and clinical features of very-low-birth-weight infants (VLBWIs). This prospective observational study enrolled 176 patients from a total of 213 VLBWIs admitted to our NICU from 2009 to 2014. Twenty-four infants displayed hyperferritinemia. A multiple logistic analysis selected 3 associated factors of hyperferritinemia: surgical ligation for patent ductus arteriosus, sepsis and bronchopulmonary dysplasia. Additionally, the initial interaction between ERFE and hepcidin in VLBWIs may be insufficient due to prematurity. The physiological function of iron regulators may possibly be observable only after stabilization and gradual maturation of organ systems towards the end of the postnatal period.

研究分野：新生児医学

キーワード：鉄過剰 極低出生体重児 早産児

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

鉄は酸素運搬や各種酵素反応などに利用される必須元素である。一方、遊離鉄から産生される活性酸素種 (Radical Oxygen Species: ROS) には細胞毒性がある。これまで筆者らは Hepsidin による鉄制御機構と Siderocalin (NGAL) の免疫学的作用といった鉄関連マーカーを解析した。早産児の出生時の Prohepcidin (Hepsidin 前駆体) は鉄代謝だけでなく、胎内ストレスと蛋白合成能を反映する (Kitajima-Fujiyoshi J et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011)。好中球・単球から産生される血清 NGAL 値は BPD の発症予測マーカーとなる (Inoue H et al. *Earl Hum Dev* 2013) ことを見出した。しかしながら、新生児期の鉄動態は、疾患の病態や治療など多様な因子が関与し複雑であり、未解明な点も多い。定期的な鉄動態のモニタリング自体が一般的ではなく、積極的に介入すべき病態すら明らかになっていない。

2. 研究の目的

新生児集中治療 NICU を要する出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 VLBWI では、重症未熟児貧血や呼吸循環状態の維持、緊急手術などで輸血療法が不可避である。筆者らは、当院 NICU に入院した VLBWI を対象に前向きに鉄動態のモニタリングを行い、出生時～月齢 3 までに高フェリチン血症 (500ng/mL 以上) を 13.6% に認め、敗血症と気管支肺形成症の重症化に独立した危険因子であることを見出した。本研究では、モニタリングと同時に採取した保存血清を用いて、鉄制御機構 (Hepsidin)、免疫作用 (NGAL) と酸化傷害 (8-oxo-dG) を測定し、VLBWI における鉄過剰の病態解析を目指す。研究成果により、鉄過剰合併症の重症化抑制や鉄キレート療法の可能性が期待される。

3. 研究の方法

[対象]

研究対象は九州大学病院総合周産期母子医療センターに入院した出生体重 1500 g 未満の極低出生体重児とした。新生児期に手術を要する先天奇形や染色体異常などの児を除外した。

[方法]

研究対象は出生時、日齢 14、28、月齢 2、3 の定期採血で通常の検査項目に加えて鉄動態モニタリング (血清鉄、不飽和鉄結合能、フェリチン) を行った。加えて余剰血液は血清保存した。得られた検体を用いてヘプシジン、エリスロフェロンを ELISA により測定した。これらの症例を前向きに追跡し、鉄動態に関連する因子と予測される合併症 (赤血球輸血とその回数、頭蓋内出血、心臓血管手術、消化管手術、敗血症、気管支肺異形成とその重症度、未熟児網膜症に伴う光凝固療法など) を記録した。高フェリチン血症に関連する病態と合併症に加えて生化学的病態 (制御機構、免疫作用) の解析を行った。この方法は、「ハイリスク新生児の長期予後関連因子の検索、および評価方法の開発」:九州大学医学研究院等倫理委員会 19-47 の承認を受けており、2005 年より継続されている。

4. 研究成果

(1) VLBWI における血清フェリチン値の推移

VLBWI の出生から 12 週までの血清フェリチン値の推移を図に示す [Ochiai M. *Neonatology* 2017]。VLBWI における鉄過剰症は日常的な事象であり、治療介入の必要性を示した

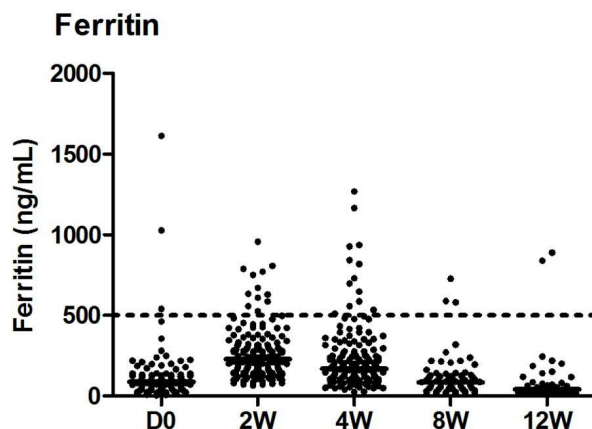


図 1. 出生後のフェリチン値の推移

(2) 高フェリチン血症に関連のある臨床背景および生物学的因子

筆者らは生後 12 週までの臨床背景因子と高フェリチン血症について関連性を解析した。単変量解析によると高フェリチン血症は動脈管結紮術 [odds ratio (OR) 5.91, 95% confidence interval (CI) 2.19-16.0, $p < 0.01$], 頭蓋内出血 (OR 15.2, 95% CI 4.04-57.4, $p < 0.01$),

光凝固療法を受けた未熟児網膜症 (OR 3.74, 95% CI 1.45-9.64, $p < 0.01$), 敗血症 (OR 5.91, 95% CI 2.19-16.0, $p < 0.01$), 中等症から重症の気管支肺異形成 (OR 10.0, 95% CI 3.86-26.1, $p < 0.01$) および輸血 (OR 5.96, 95% CI 2.31-15.4, $p < 0.01$) と有意に関連があることが示唆された。さらに、多変量解析では高フェリチン血症が動脈管結紮術 (OR 7.01, 95% CI 1.41-34.9, $p = 0.02$), 敗血症 (OR 4.24, 95% CI 1.13-15.9, $p = 0.03$) および気管支肺異形成 (OR 7.50, 95% CI 1.89-29.8, $p < 0.01$) と関連があった。筆者らはまた、高フェリチン血症と生化学データとの関連を調査し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ、C反応性蛋白が関連していることを示した。

(3) 出生後の鉄制御機構の推移について

血清エリスロフェロン値は出生時 413.7 pg/mL (50.7-1,800)、生後 2 週 252.2 pg/mL (112.2-1476.5)、生後 4 週 153.1 pg/mL であった。(図 2)。ヘプシジン値は出生時 3.39 ng/mL (0.34-35.34)、生後 2 週 24.92 ng/mL (4.30-102.38)、生後 28 日 7.65 ng/mL (0.50-24.90) であった。エリスロフェロンは生後 14 日、28 日に網赤血球ヘモグロビン (CHr) と正の相関関係があった。 $(r^2 = 0.2374, 0.6005)$ 。ヘプシジン値は出生時と生後 2 週にフェリチン値と正の相関があった。

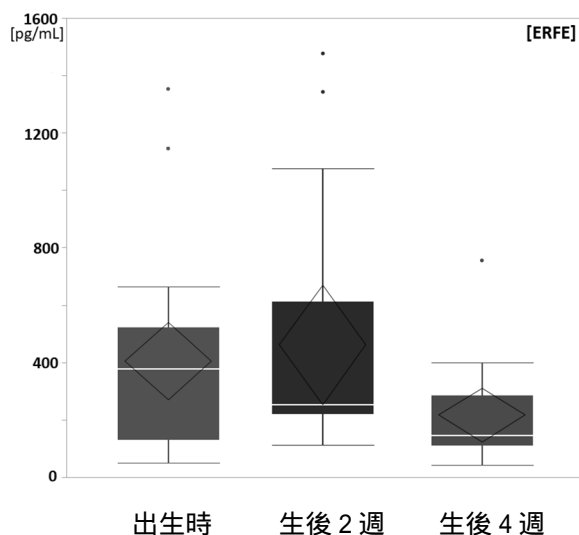


図 2 エリスロフェロンの出生後の推移

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Junko Fujiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Therapeutic potential of hepatocyte-like-cells converted from stem cells from human exfoliated deciduous teeth in fulminant Wilson's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 1535
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41598-018-38275-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤吉 順子
2. 発表標題 有核赤血球による自然免疫制御
3. 学会等名 日本産婦人科新生児血液学会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----