

研究種目：若手研究 (B)
研究期間：2007-2008
課題番号：19790742
研究課題名 (和文) 未熟児におけるエリスロポイエチン製剤による酸化ストレス軽減作用についての検討
研究課題名 (英文) Effect of recombinant human erythropoietin on oxidative stress level in premature infants

研究代表者

東海林 宏道 (HIROMICHI SHOJI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：30365621

研究成果の概要： 未熟児は造血因子であるエリスロポイエチン (Epo) が十分に産生されていないため未熟児貧血が引き起こされ、輸血を回避するために Epo 製剤の投与が有効とされている。近年、Epo 製剤には抗酸化作用があるとの報告がなされており、投与開始時期により未熟児の酸化ストレスに影響があるかを検討した。対象を早期、後期の 2 群に分け尿中酸化ストレスレベルを経時的に測定したが両群に有意差はなく、早期 Epo 投与による酸化ストレス軽減作用は認めなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	0	800,000
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
総計	2,600,000	540,000	3,140,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児新生児医学

キーワード：未熟児医学、酸化ストレス、早産児、子宮内胎児発育遅延、エリスロポイエチン

1. 研究開始当初の背景

(1) 未熟児は肺機能が未熟であるため高濃度酸素に曝されることが多く、活性酸素消去能も充分でないことから酸化ストレスの加わりやすい状況にあると考えられる。

(2) 子宮内胎児発育制限 (IUGR) の発症因子の一つとして胎盤の虚血や低酸素が考えられており、IUGR では胎盤や羊水中に酸化ストレスレベルの上昇を示すとの報告がある。

(3) 未熟児で特有にみられる壊死性腸

炎、慢性肺疾患、未熟児網膜症、脳質周囲白質軟化症などの重篤な疾患の発症機序に酸化ストレスが深く関与していることが知られている。

(4) 未熟児では赤血球系の造血因子であるエリスロポイエチンが十分に産生されておらず、その結果引き起こされる未熟児貧血という病態に対し遺伝子組み換えヒト・エリスロポイエチン製剤 (rHuEpo) の投与が濃厚赤血球輸血回数の減少に有効であるとされている。

(5) 近年、エリスロポイエチンには抗酸化作用があるとの報告がなされているが、未熟児に対する rHuEpo の投与が生体の酸化ストレスレベルや酸化ストレス関連疾患に対しどのような影響を及ぼしているかの検討は充分ではない。

2. 研究の目的

(1) 極低出生体重 (VLBW) 児の尿中酸化ストレスレベルを経時的に測定し、IUGR を伴った Small for gestational age (SGA) 児と伴わない Appropriate for gestational age (AGA) 児とで差異があるかについて検討した。

(2) AGA 児の尿中酸化ストレスレベルを経時的に測定し rHuEpo 製剤の開始時期により差異があるかについて検討した。

3. 研究の方法

(1) 当大学関連施設にて出生し、NICU に入院した VLBW 児のうち、外表奇形や染色体異常を伴わない SGA 児 16 例 (平均在胎週数 30.1 週、出生体重 953.9g) および AGA 児 23 例 (同 28.9 週、1160.3g) を対象とした。生後 1-2 日、7 日、14 日、28 日に採尿を行い、生体の DNA 酸化障害のマーカーである尿中 8-hydroxideoxiguanosine (8-OHdG) を市販の ELISA-kit にて測定した。

(2) VLBW 児のうち AGA 児のみを対象とし、日齢 10 未満より rHuEpo を開始した 8 例 (早期群: 平均在胎週数 28.2 週、出生体重 1062 g) および日齢 20 以降より Epo を開始した 9 例 (後期群: 同 29.4 週、1222 g) の 2 群に分類した。生後 1、7、14、28 日に採尿を行い、尿中 8-hydroxideoxiguanosine を ELISA-kit で、malondialdehyde (MDA: 生体の脂質過酸化のマーカー) を HPLC 法にて測定した。

4. 研究成果

(1) 生後 1-2 日の 8-OHdG 排泄 (mg/ng・Cr) は両群間に有意差を認めなかった。AGA 群では各ポイント間で有意差を認めなかったのに対し、SGA 群では生後 7 日、14 日目の尿中 8-OHdG 排泄が生後 1-2 日および 28 日目に比べ有意に高値を示し、AGA 群との間にも有意差を認めた (図 1)。

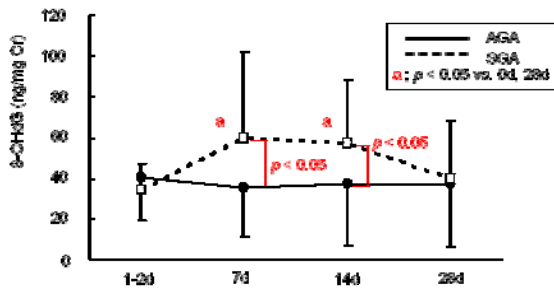


図1 SGA、AGA 児の尿中 8-OHdG レベルの推移

(2) rHuEPO 後期投与群では早期群に比べ尿中 8-OHdG 排泄 (mg/ng・Cr) および MDA 排泄 (nmol/ng・Cr) がともに低い傾向にあったが、各測定ポイントにおいて両群間に有意差を認めなかった。早期群、後期群ともに各測定ポイント間での尿中 8-OHdG および MDA 排泄に有意な変動は認めなかった (図 2、図 3)。

早期群と後期群で酸化ストレス関連疾患 (壊死性腸炎、慢性肺疾患、未熟児網膜症、脳質周囲白質軟化症) の発症に有意差は認めなかった。

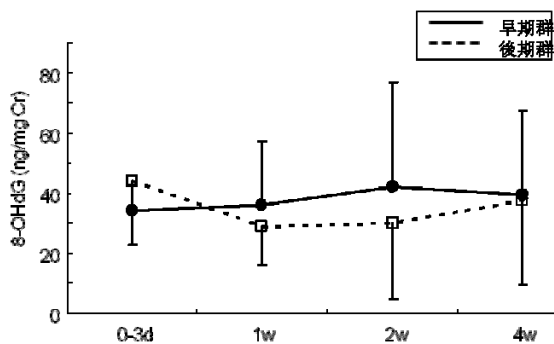


図2 rHuEPO 投与開始時期による尿中 8-OHdG レベルの推移

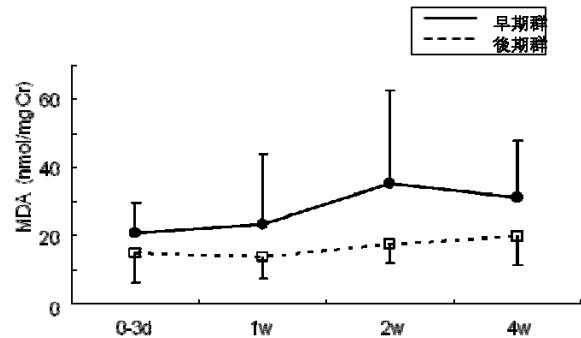


図3 rHuEPO 投与開始時期による尿中 MDA レベルの推移

以上より、IUGR を伴う VLBW 児では伴わない児に比べ、生後 7 日、14 日目の尿中 DNA 酸化障害レベルが高値であることが示され、生後早期より酸化ストレスに留意した管理 (酸素投与の制限、抗酸化物質やビタミンの投与など) を行なうことで予後を改善する可能性が示唆された。しかし、IUGR を伴わない VLBW 児に対する rHuEpo 投与は尿中酸化ストレスマーカーに影響を及ぼさず、rHuEpo 製剤の抗酸化作用を証明できなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

- (1) 東海林宏道、IUGR を伴った極低出生体重児における酸化ストレスの役割、第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2008. 07. 13-15、神奈川県、パシフィコ横浜・会議センター
- (2) 東海林宏道、極低出生体重児に対するエリスロポイエチン製剤投与が酸化ストレスへ及ぼす影響、第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会、

2009.7.12-14、愛知県、名古屋国際会議場

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東海林宏道 (HIROMICHI SHOJI)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：30365621

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者