

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791184

研究課題名(和文) 子宮内発育遅延児の成長ホルモン治療による代謝・免疫学的応答と遺伝学的背景の解析

研究課題名(英文) Metabolic and immunological impacts of growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age

研究代表者

石井 加奈子 (Ishii, Kanako)

九州大学・大学病院・特任講師

研究者番号：90400332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：SGA性低身長患者に対して成長ホルモン(GH)治療を行い、治療後1年間の内分泌代謝・免疫学的指標の変化を検討した。また、治療前患者のデータを基礎疾患のない対照者と比較した。患者群では治療開始1ヶ月後よりIGF1が上昇し、3ヶ月後から身長SDSが改善したため、GHの成長促進効果が確認できた。治療前患者群では対照群よりHbA1cが高かったが、GH治療後の悪化は認めなかった。患者群では治療後LDL-Cは低下し、GHの脂質代謝改善作用を示唆した。同時にアポ蛋白の変化も認めた。患者群では白血球数・好中球数・リンパ球数・リンパ球分画比率で対照群と差があったがGH治療後はそれぞれ対照群に近づく変化を示した。

研究成果の概要(英文)：We studied on metabolic and immunological effects by growth hormone treatment (GH Tx) for one year in children with short stature born small for gestational age (SGA). We also evaluated the metabolic and immunological parameters for the patients before GH Tx compared with those for healthy controls. As a result, height SDS was improved 3 months after starting GH Tx in proportion to increase of serum IGF1 level. The HbA1c level before GH Tx in SGA children was higher than in controls, however, it did not worsen after GH Tx. The LDL-C level decreased by GH Tx, which indicated favorable effects of GH on lipid metabolism. Similarly, the many of serum apolipoprotein levels were considerably altered by GH Tx. Differences in counts of the white blood-cell, the neutrophil and the lymphocyte, and population of lymphocyte subsets were observed in between the patients before GH Tx and controls. GH Tx for the patients changed the levels of these hematological parameters toward those in controls.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：SGA性低身長 成長ホルモン 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

子宮内発育遅延児 (SGA 児) は欧米では多くは出生時の体重および/または身長が在胎週数相当の-2SD 未満のものと定義され、全出生の 2.3~10%を占めると推測されていた。1989年に Barker らにより SGA 児において成人後の虚血性心疾患の率が高いことが示されて以来、SGA と成人後の疾患については数多くの研究がなされており、現在では SGA は将来の 2 型糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などのいわゆるメタボリック・シンドロームと関連することが知られていた。

メタボリック・シンドロームは、全身のインスリン抵抗性が基盤になっていると考えられていた。インスリン抵抗性を発症するメカニズムについては近年研究が進んでおり、免疫系が重要な役割をすることが徐々に明らかになっていった。2008 年までに、肥満脂肪組織にマクロファージが浸潤して IL-1、IL-6、TNF などの炎症誘導性サイトカインが産生され、それにより惹起される慢性的な炎症がインスリンシグナルを阻害し、インスリン抵抗性を引き起こすことがわかっていたが、2009 年の Nature Medicine に、脂肪組織へのマクロファージへの浸潤開始には、脂肪組織での T 細胞の機能バランスの異常が引き金となるという報告が 3 報掲載され、さらに注目を集めていた。T 細胞には、CD8+細胞と CD4+細胞があり、CD4+細胞は TH1 細胞、TH2 細胞、iTreg 細胞、TH17 細胞に分化するが、これらの報告によると、肥満脂肪組織ではマクロファージの炎症誘導作用を促進する CD8+T 細胞や TH1 細胞が優位となる一方、マクロファージの抗炎症作用を示す TH2 細胞や iTreg 細胞が減少し、このことがマクロファージの制御に異常をきたすと考えられていた。しかし、インスリン抵抗性発症における TH17 細胞や NK 細胞、B 細胞の役割や、全身性の免疫系の変化についてはまだ明らかでなかった。

さらに、脂肪細胞が産生するレプチン、ア

ディポネクチン、レジスチン、ビスファチンなどのアディポサイトカインも免疫系に影響を及ぼすことが解明されてきていた。例えばレプチンは、TH1 細胞の活性化や TH2 細胞の抑制に働き、アディポネクチンは T 細胞の応答を抑制する作用があることが報告されていた。肥満やインスリン抵抗性を持つ患者においてアディポサイトカインの値に変化があることが知られていた。SGA 児集団でも高レプチン血症(7)や低アディポネクチン血症の報告がありメタボリック・シンドローム発症との関係が示唆されていた。しかし、インスリン抵抗性発症におけるアディポサイトカインの詳細な役割についてはまだ不明な点も多かった。

2008 年 10 月に日本では SGA 性低身長症に対する成長ホルモン (GH) 治療が保険適応となった。この治療は、低身長の改善を期待するものであるが、GH は身長に与える影響に加えて、代謝的变化を生じることが知られている。我々は、GH 治療により体組成ならびに血清脂質が変化することを以前より報告してきた。SGA 児に対する GH 治療が生じる代謝的变化については、日本より先に開始された欧米から 2009 年に報告が相次ぎ、いずれも GH 治療により体脂肪の減少を認めている。Martin らは、SGA 児では GH により著明な体脂肪の減少とともにインスリン抵抗性が改善したと報告しているが、この改善は非 SGA の GH 欠乏の児では認められず、SGA 児の特殊な代謝性素因を反映している可能性があった。一方、様々な免疫細胞が GH 受容体を発現しており、GH は T 細胞・B 細胞の分化やサイトカイン・抗体の産生、好中球や単球の機能に影響を与えることも知られていた。インスリン抵抗性が慢性炎症状態に起因することを考えると、GH による代謝的变化は免疫系への影響と強く関わっている可能性があった。SGA 児の免疫学的特異性を示すものとして、我々の研究室の曳野らは、SGA 児が小児

期のアレルギー疾患への罹患率が有意に高いことを報告した。

このように、特異的な素因を持つと考えられる SGA 児に対する GH 治療は、GH 欠乏児とは異なる代謝・免疫学的変化を伴う可能性があった。その結果、SGA 児に対する GH 治療が、免疫学的変化を介してこれまで想定されていない炎症性疾患・アレルギー性疾患の感受性に影響を与える可能性もあると考えた。

2. 研究の目的

2008 年に日本で子宮内発育遅延児 (Small for Gestational Age, SGA) の低身長に対する成長ホルモン (GH) 治療が開始されたが、GH は成長促進作用以外に、体組成や糖代謝・脂質代謝に対する影響や免疫系に対する影響を持つことが知られている。SGA 児はメタボリックシンドロームやアレルギー疾患のリスクが高いことが報告されており、特異な素因を持つことが示唆される。本研究では、SGA 児に対する GH 治療がおよぼす代謝免疫学的変化を解析することで、SGA 児の特性や GH 治療の効果と合併症について検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) データシート作成

SGA 性低身長症における GH 治療のガイドラインに沿って GH 治療を開始する患者のご家族に研究の内容を説明し、書面にて同意が得られた SGA 児を解析対象として登録した。また、SGA でなく明らかな疾患を持たない児を対照として同意を得て登録した。登録患者は家族歴、既往歴、在胎週数、出生時体重、出生時身長、治療開始までの成長曲線、治療開始時の身長、体重、BMI、肥満度、体脂肪率、腹囲などを臨床情報として収集しデータシートを作成した。

(2) 検体採取・測定

以下の検査項目に関して、GH 治療開始前、GH

治療開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の時点で検体採取・測定を行った。

(a) 臨床的パラメーター

・身長、体重、BMI、肥満度、体脂肪率、腹囲、骨年齢、血液一般検査、尿一般検査

(b) 内分泌代謝検査

・脂質代謝検査：総コレステロール、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪、アポリポタンパク質など

・糖代謝マーカー検査：HbA1c など

・内分泌学的検査：IGF-1, TSH, free T4, コルチゾール、インスリンなど

(c) 免疫学的検査

・アディポサイトカインの測定：レプチン・アディポネクチン・PAI-1・レジスチンを測定した。

・フローサイトメトリー検査：フローサイトメーターを用いて末梢血単核球の CD3, CD4, CD8 陽性細胞集団の割合を測定する。

(3) データ解析

(a) 患者群と対照群の各パラメータの比較解析

(b) 患者群における各パラメーターの治療後の変化の解析

4. 研究成果

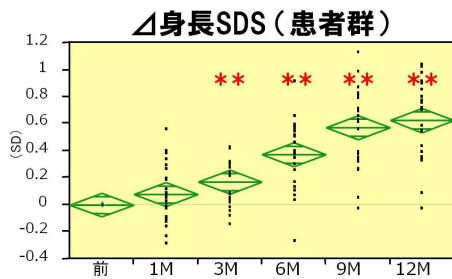
【対象】SGA 性低身長患者 24 名、明らかな基礎疾患のない対照者 24 名を登録した。

患者においては成長ホルモン (GH) 0.23 mg/kg/w を投与し、治療開始前と治療開始後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の時点で臨床的パラメーター収集、検体採取・測定を行った。

【結果】

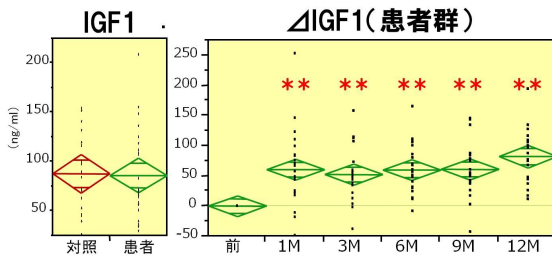
(1) 臨床的パラメーター

身長 SDS は治療開始後 3 ヶ月以降有意に上昇し、12 ヶ月後には平均+0.63SD の改善を認めた。肥満度の変化や骨年齢の過剰な進行は認めなかった。

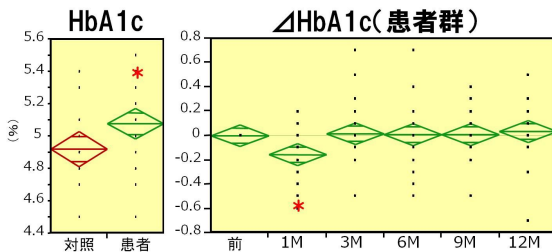


(2) 内分泌代謝検査

・IGF1 は患者群と対照群で治療前に有意差はなかったが、患者群で治療開始後1ヶ月より有意に上昇した。

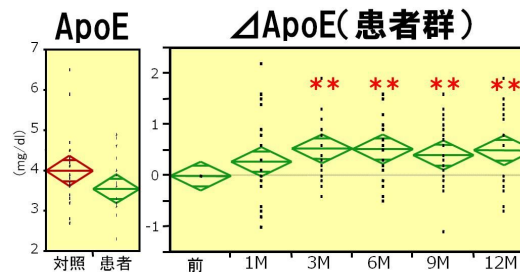
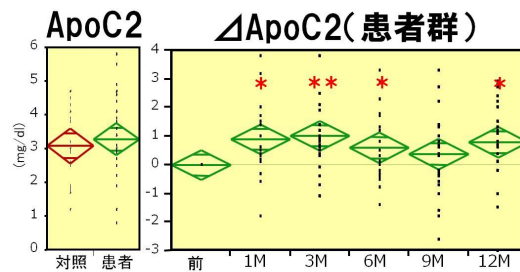
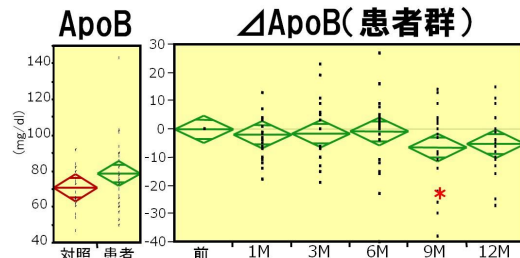
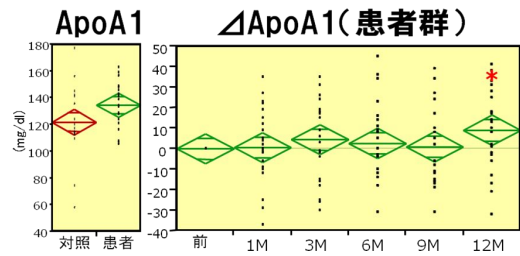
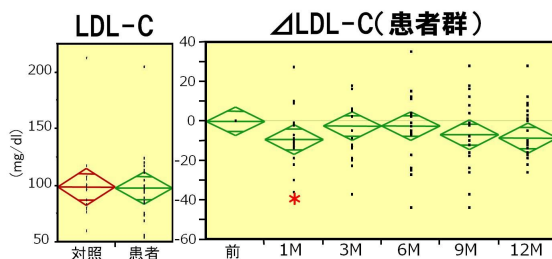


・HbA1c は治療前患者群では対照群より有意に高かったが、GH 治療後の上昇は認めなかった。



・TSH は治療後有意な変化はなかったが、FT4 は治療後有意に低下した。

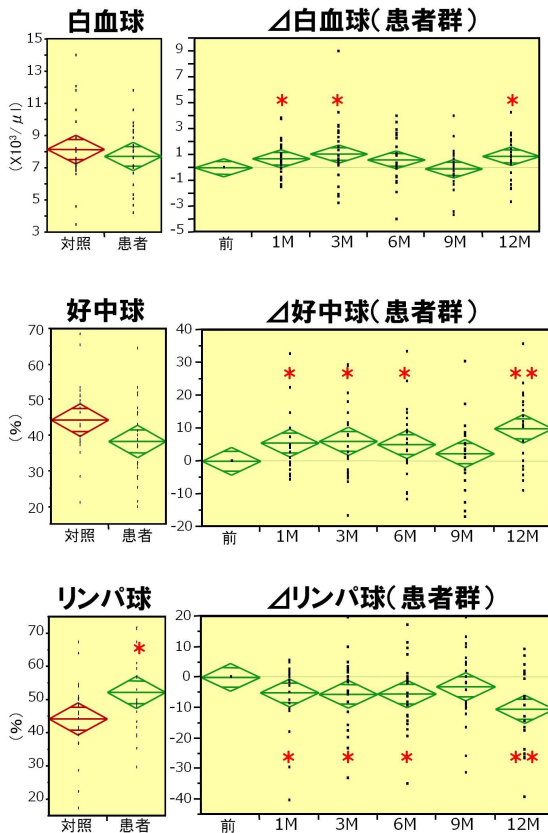
・治療前患者群のコレステロール値は対照群と差がなかったが、GH 治療後 LDL-C は有意に低下した。総 Cho・HDL-C に有意な変化はなかった。GH 治療後、ApoA1・A2、ApoC2・C3、ApoE は有意に上昇し、ApoB は有意に低下した。



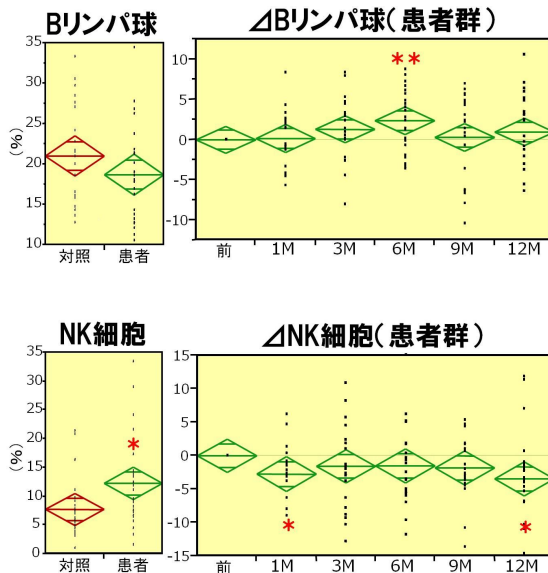
・患者群ではレプチン値が対照群より有意に低かったが、治療後の変化はなかった。また、患者群で PAI-1 値は対照群より有意に低く、治療後さらに低下した。

(3) 免疫学的検査

・患者群では白血球数・好中球数が対照群より少なく、リンパ球数が対照群より多い傾向があったが、GH 治療後、白血球数・好中球数・リンパ球数は有意に変化し対照群に近づいた。



・患者群では対照群に比べてBリンパ球の割合が少なくNK細胞の割合が多い傾向があったが、GH治療後には対照群に近づく変化を示した。



【考察】治療前の患者群と対照群で IGF1 値に差はなく、本研究で認めた SGA 性低身長児の特徴は GH 分泌の差異によらないことが示唆された。治療前の患者群では対照群よりも HbA1c が高く、小児期より耐糖能に差が生じ

ている可能性がある。今回の検討では治療後に HbA1c の有意な上昇は認めず、GH 治療が必ずしも糖尿病リスクの上昇につながらない可能性がある。GH 治療後の LDL-C の低下、ApoA の上昇、ApoB の低下は GH の脂質代謝改善作用を示すと考えられる。ApoC-2・ApoE も変動しており、これらのアポ蛋白が脂質代謝の変化に関与している可能性がある。さらに今回の結果からは、GH は SGA 児の持つ免疫学的特徴を健常児に近づける作用を持つ可能性が示唆された。

アディポサイトカインの中にも GH 治療後変化を認めたものがあり、GH 治療の脂質変化と免疫学的変化を関連付けるものとして興味深い結果でありさらに検討を続ける予定である。

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 3 件)

(1) 石井加奈子、井原健二、牧村美佳、野崎高史、大久保一宏、原寿郎

「SGA 性低身長に対する GH 治療による代謝内分泌学的影響の検討」

第 114 回日本小児科学会学術集会

2011 年 8 月 12 日～14 日

グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール、グランドプリンスホテル高輪

(2) 石井加奈子、井原健二、牧村美佳、野崎高史、大久保一宏、松尾光通、原寿郎

「SGA 性低身長に対する GH 治療による血液・免疫学的影響の検討」

第 115 回日本小児科学会学術集会

2012 年 4 月 20 日～22 日

福岡国際会議場

(3) 石井加奈子、井原健二、大久保一宏、松尾光通、戸田尚子、原寿郎

「SGA 性低身長に対する成長ホルモン治療による代謝・免疫学的影響の検討」
第 87 回日本内分泌学会学術集会
2014 年 4 月 24 日～26 日
福岡国際会議場・福岡サンパレス

(〔図書〕(計 0 件))

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件) 11

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井 加奈子 (Ishii, Kanako)

九州大学・大学病院・特任講師

研究者番号：90400332

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし