

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 27 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591596

研究課題名(和文)胎盤11βヒドロキシステロイド脱水素酵素が胎児発育に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文)Feto-Placental 11β-hydroxysteroid dehydrogenase2 activity affect fetal growth

研究代表者

長屋 建(NAGAYA, Ken)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：80396382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：胎児胎盤の11 HSD2活性は胎児へのグルココルチコイド暴露を制御する作用があるが、これらが胎児発育に与える影響を検討した。胎盤11 HSD2活性として胎盤HSD11 B2遺伝子発現を用いた。また生直後のコルチゾン/コルチゾール代謝物の尿中比(尿F/E比)は胎盤HSD11 B2遺伝子発現との相関は認めず、胎児の11 HSD2活性を評価していると考えられた。

胎盤HSD11 B2遺伝子発現はSGA児で有意に低く、出生体重のSDSと出生頭囲のSDSとそれぞれ正相関した。尿F/E比はSGA児で有意に高かったが、出生時体格との相関はなかった。これらの関係は女兒において認められた。

研究成果の概要(英文)：Feto-Placental 11 HSD2 controls glucocorticoid disclosure to fetus. We investigated the influence by which these give it to fetus growth. Placental HSD11B2 mRNA was employed as a placental 11 HSD2 activity. Although urinal cortisone/cortisol metabolism ratio(u-F/E) didn't correlate with placental HSD11B2 mRNA, we thought that u-F/E could estimate fetal 11 HSD2 activity. The placental HSD11B2 mRNA in SGA infants was significantly low compared with AGA infants. And, The placental HSD11B2 mRNA was correlated with SDS of the birth weight and birth head circumference respectively. u-F/E in SGA infants was significantly low compared with AGA infants. However, there was no correlation between urine F/E and fetal growth. These relations were admitted in girls.

研究分野：新生児

キーワード：胎児発育

1. 研究開始当初の背景

近年、日本において低出生体重児は全出生の10%と他国にない頻度で増加しており、女児において平均出生体重は3000gを下回った。

胎児期におけるグルココルチコイド暴露は胎児発育の抑制を、さらには胎児の視床下部・下垂体・副腎系の機能低下をもたらし、生後の新生児疾患に関係すると報告されている。胎児に対する母体からのグルココルチコイド暴露は母体のグルココルチコイド投与やストレス環境下で増加するが、胎盤においてコルチゾールを不活型のコルチゾンに変換する酵素である 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2(11 HSD2)が母由来のグルココルチコイド暴露から胎児を守る役割を持つ。

成人では腎臓における本酵素活性低下は本態性高血圧症の一因とされており、尿中コルチゾール/コルチゾン比が活性指標として用いられている(酵素活性が低いとコルチゾール/コルチゾン比は高くなる)。

胎盤の 11 HSD2 活性には様々な因子が影響を与えるが、活性の違いにより胎児へのグルココルチコイド暴露の多寡が生じ胎児発育に影響している可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は胎児胎盤における 11 HSD2 活性が胎児発育に与える影響を調べるとともに、臍帯血または生直後の尿中コルチゾール/コルチゾン比が胎盤 11 HSD2 活性の指標となり得るか評価することを目的とする。

3. 研究の方法

低出生体重児を含む約300名の新生児の臍帯血血清のコルチゾール値とコルチゾン値をと生直後の尿中コルチゾール/コルチゾン代謝物比((all oTHF+THF)/THE)を測定する。さらに胎盤 11 HSD2 活性の指標として RT-PCR を用いて胎盤組織中の HSD11B2 遺伝子の mRNA の発現を測定する。これらの値と出生時体格との関係を明らかにし胎児胎盤 11

HSD2 活性が胎児発育に与える影響を検討する。

さらに、胎盤 11 HSD2 遺伝子の発現と臍帯血及び出生直後の尿中のコルチゾール/コルチゾン比との関係を明らかにし、臍帯血や尿検体で胎盤 11 HSD2 活性を推測しうるか検討する。

本研究の成果により胎児発育に関するメカニズムの解明のみならず、低出生体重児に多いとされる成人期の生活習慣病へのメカニズムの解明に貢献できるものとする。

4. 研究成果

胎児胎盤の 11 HSD2 活性が胎児発育に与える影響を調べるため、初年度は在胎期間36週以上の137名の新生児を対象に、胎盤における 11 HSD2 活性として臍帯血コルチゾール/コルチゾン比(F/E比)を用いて評価した。出生時体格との関係、IGF1とIGF2、それらの比との関係をSGA児とAGA/HGA児とで比較検討した。

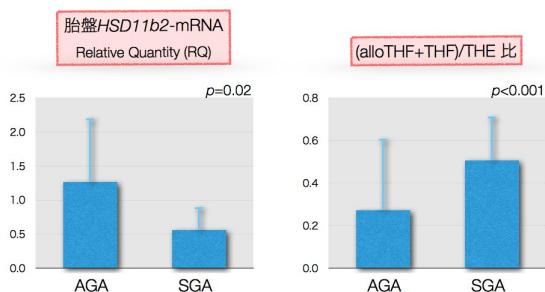
結果は、AGA/HGA児とSGA児の臍帯血の各測定値は、IGF1(73.2 \pm 28.1、47.4 \pm 19.3ng/ml, $p<0.0001$)、IGF2(754.7 \pm 242.5、696.9 \pm 152.3ng/ml, $p=0.06$)、IGFBP3(0.87 \pm 0.17、0.75 \pm 0.17, $p=0.0007$)、IGF1/IGF2比(0.11 \pm 0.06、0.07 \pm 0.03, $p<0.0001$)、コルチゾール(8.3 \pm 3.5、6.9 \pm 3.0pg/ml, $p=0.02$)、コルチゾン値(183.6 \pm 84.6、172.0 \pm 63.1pg/ml, $p=0.22$)、F/E比(0.05 \pm 0.02 vs 0.04 \pm 0.02, $p<0.04$)であった。SGA児において有意に臍帯血IGF1値とIGF1/IGF2比が高く、コルチゾール値とF/E比が高い結果であった。これはSGA児において、胎盤11 HSD2活性が低く母体コルチゾールの影響を受けている可能性を示唆した。さらにF/E比とIGF1、IGF2との相関は全体でIGFBP3とF/E($r=-0.31$, $p=0.001$)で、AGA/HGAではIGF1とF/E($r=-0.24$, $p=0.01$)、IGFBP3とF/E($r=-0.31$, $p=0.001$)には負の相関を認め

た。これらよりIGF1,IGFBP3が胎盤 11 HSD2 活性に影響を与えている可能性を示唆した。

しかし、臍帯血F/E比が胎盤11 HSD2活性を反映しているかの証拠がなく、2年目は30人の新生児を対象に、胎盤11 HSD2活性は胎盤全層からmRNAを抽出しリアルタイムPCRで測定したHSD11B2遺伝子発現で評価し胎盤11 HSD2活性と胎児発育との関係をAGAとSGA児の二群で検討した。また、対象のうち22人で出生直後の尿中コルチゾール/コルチゾン代謝物比((alloTHF+THF)/THE)を測定し、胎盤11 HSD2活性の指標になり得るかを評価した。

結果は、胎盤HSD11B2遺伝子発現はSGA児で有意に低く(AGA:1.35±0.99, SGA:0.42±0.16, p=0.02)、尿中(alloTHF+THF)/THE比(以下尿中F/E比)はSGA児で有意に高かった(図1、AGA:0.19±0.14, SGA:0.49±0.19, p<0.001)。

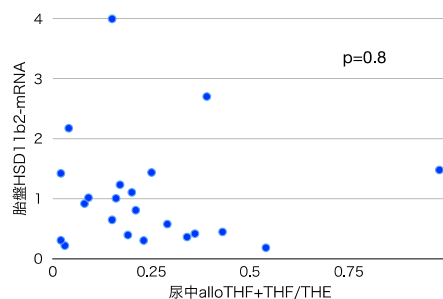
(図1) 胎盤・胎児11β-HSD2と胎児発育の関係



しかし、両者には相関を認めず(図2、p=0.8)、それぞれは独立しており、生直後の尿中F/E比は胎盤11 HSD2活性の指標とはなり得ず、胎児自身の11 HSD2活性を反映すると考えられた。本結果からSGA児では胎盤と胎児の両方で11 HSD2作用低下し胎児発育に抑制的に働いており、本酵素により胎盤のみならず胎児組織のレベルでも胎児はグルココルチコイド暴露から守られていることが示唆された。

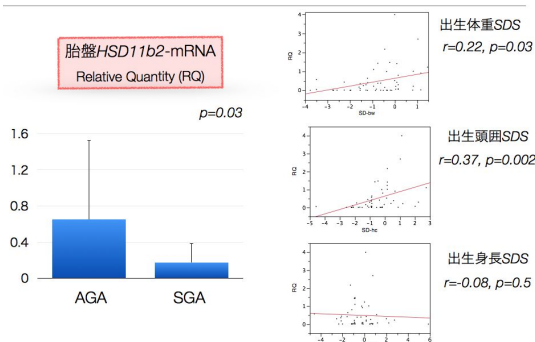
最終年度はさらに検体数を増やして検討するとともに、性差の有無も検討した。計

(図2) 生後早期のF/E比と胎盤HSD11B2のmRNA



150 人の新生児を対象に、HSD11B2 遺伝子発現(89名)および胎児組織における11 HSD活性の指標として尿中F/E比(83名)と胎児発育との関係をAGAとSGA児の二群で検討した。結果は、胎盤HSD11B2遺伝子発現は、SGA児で有意に低く(p=0.03)、出生体重のSDS (r=0.22, p=0.03)と出生頭囲のSDS (r=0.37, p=0.002)とそれぞれ正相関した。

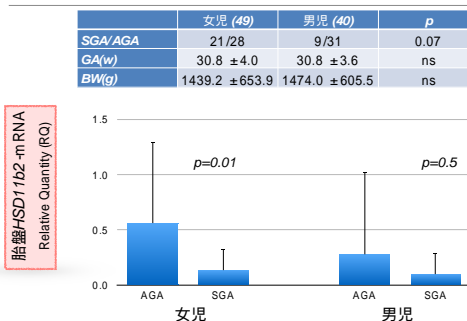
(図3) 胎盤11β-HSD2と胎児発育の関係 (n=89)



男女別の比較(図4、男児40名、女児49名)では、胎盤HSD11B2遺伝子発現は女児にのみSGA児で有意に低く(p=0.01)、男児では有意

(図4)

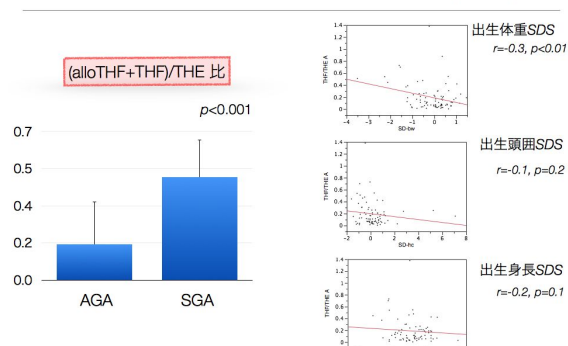
胎盤11β-HSD2と胎児発育の関係(男女別)



差を認めなかった。また、各体格との相関は女児においては出生体重SDS (r=0.36,

p=0.01)、出生時頭囲SDS ($r=0.58, p<0.0001$) で胎盤HSD11B2遺伝子発現と正相関した。男児ではいずれも相関も認めなかった。

(図5) 尿中F/E比と胎児発育の関係 (n=83)



尿中F/E比はSGA児で有意に高かった ($p=0.0001$)。尿中F/E比の中央値で二群に分けて高値(H)群と低値(L)群で比較すると、SGA児は全例H群であった($p=0.005$)が、出生時体重SDS、出生時頭囲SDS、出生時身長SDSと各体格には有意差を認めなかった。男女別の比較(男児40名、女児43名)では、尿中F/E比は女児にのみSGA児で有意に高く($p=0.02$)、男児ではその傾向は認めなかった($p=0.23$)。

以上から、胎盤 11 HSD2 と胎児 11 HSD2 はそれぞれ独立して胎児発育に関与し、特に女児においてその作用が強いことが示唆された。

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 1件)

長屋建、岡本年男、野原史勝、土田悦司、浅井洋子、川田友美、胎盤、胎児の 11 hydroxysteroid dehydrogenase 2 は胎児発育に関係する、第 50 回日本周産期・新生児学会 2014.7.13-15、東京

[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]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長屋建 (NAGAYA, Ken)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：80396382