

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24593348

研究課題名(和文) 臍帯血中のストレス関連分子と胎児の発育との関連性

研究課題名(英文) Relationship between 8-hydroxydeoxyguanosine levels in placental/umbilical cord blood and maternal/neonatal obstetric factors

研究代表者

蝦名 智子 (Ebina, Satoko)

札幌医科大学・保健医療学部・講師

研究者番号：50583738

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)：本研究では、胎児期の状態を反映する臍帯血に着目し、DNA酸化損傷マーカーである8ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)を指標に胎児の酸化ストレス状態と妊娠・分娩に関する各種母子因子との関連性について検討した。母体の喫煙群では、非喫煙群に比較し臍帯血中の8-OHdG値は高く有意差が認められた。また、胎盤重量及び出生体重1kg当たりの胎盤重量との間に正の相関が認められた。さらに、母体「過体重/肥満」群では、臍帯血中の8-OHdGと胎盤重量に強い正の相関が認められた。しかし、母体の年齢、在胎週数、児の性別、分娩所要時間や分娩時の児の状態などに関する要因との関連性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, to clarify the involvement of 8-OHdG contained in placental/umbilical cord blood (CB) during the perinatal period, the relationships between the levels of CB 8-OHdG and maternal/neonatal characteristics in vaginal deliveries were determined. The 8-OHdG levels in CB ranged from 0.1 to 1.39 ng/mL (median, 0.37 ng/mL). The 8-OHdG level detected in the nonsmoking group was significantly lower than that in the smoking group. However, no significant correlation was observed between 8-OHdG levels and other maternal/neonatal factors, including umbilical artery acid/base and gas values. In addition, significant positive correlations were observed between 8-OHdG levels and both placental weight and placental weight per infant birth weight ($r = 0.343$, $p = 0.007$; $r = 0.368$, $p = 0.004$, respectively). However, no significant correlations were observed between the 8-OHdG levels and infant birth weight.

研究分野：医歯薬学

キーワード：臍帯血 胎児 8-OHdG 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

妊娠中の母親の心身、外部環境や胎内環境の変化および分娩に伴う様々な母子へのストレスは、出生後の児の運動・精神・社会性の発達に影響すると共に、出生後の様々な疾患リスクの増大につながる事が最近の研究から明らかにされてきている。また、近年、酸化ストレスが様々な疾患の発症や妊娠高血圧症候群¹⁻⁴⁾、妊娠糖尿病^{5,6)}などの病態に関与していることが示唆されている。しかしながら、胎児期における酸化ストレスの評価は十分とは言えず、胎児期の酸化ストレスと出生後の疾患との関連についての詳細の多くは不明である。受胎前後、胎児期、出生後の環境、妊娠・分娩に関連する母子因子や各種ストレス関連物質と、胎児の健康や発育状態との関連性を評価・解析することは子どもの将来の疾病予防をする上で極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、母体と胎児をつなぐ臍帯血に着目し、妊娠・分娩に関連する母子情報と各種ストレス関連物質と、胎児の健康や発育状態との関連性について評価・解析し、出生後の児が心身ともに健康に発育・発達するために妊娠中の母親への支援の向上を目指す事である。

3. 研究の方法

1) 対象

単胎妊娠、正期産(妊娠 37 週以降の出産)、経膣分娩、出生時に児の状態が良好であること、研究への協力が同意が得られていることを対象の条件とした。

2) 方法

胎児期の状態を反映し、胎児の末梢血であり非侵襲的に採取することが可能である臍帯血を用い、DNA 酸化損傷マーカーである 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) を指標とし胎児の酸化ストレス度を測定した。

臍帯血中の 8-OHdG と助産録および分娩経過記録から抽出した妊娠・分娩に関与する各種母子因子との関連について後方視的に解析した。

4. 研究成果

1) 臍帯血中に検出される 8-OHdG と母子因子との関連性

臍帯血の 8-OHdG を測定し、母子の妊娠・分娩に関与する各種母子因子との関連について後方視的に基礎的な解析をした。対象は、ローリスク妊娠で経膣分娩により出生した正期産児 28 名(男児 15 名、女児 13 名)とした。臍帯血中の 8-OHdG を測定した結果、臍帯血中の 8-OHdG は 0.1~1.39 ng/mL であり、一般成人と同程度の酸化ストレス度であ

った。次に、周産期に関連する母子因子との関連を解析したところ、母体の喫煙群では非喫煙群に比較し臍帯血中の 8-OHdG 値は高く有意差が認められた(0.33 vs. 0.42, $P < 0.05$)(図 1)。しかしながら、母体の年齢、在胎週数、分娩所要時間、臍帯動脈血ガス分析値、性別、出生体重などその他の因子と 8-OHdG との間に有意差は認められなかった。

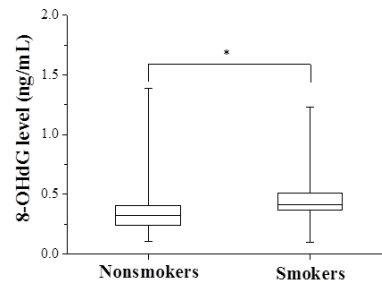


図 1. The levels of 8-OHdG detected in the CB derived from nonsmokers and smokers.

2) 臍帯血中に検出される 8-OHdG と胎盤との関連性

胎児の発育に関連する胎盤に着目し、正期産児の酸化ストレスとの関連性について検討した。対象は、母体に喫煙歴があるものを除外し経膣分娩により出生した正期産児 60 名(男児 35 名、女児 25 名)とした。臍帯血中の 8-OHdG は 0.11~1.19 ng/mL であり、第 1 章と同様の結果が得られた。対象の出生体重は 2502~4304g であり、胎盤重量は 385~850g であった。臍帯血中の 8-OHdG と出生体重に有意差は認められなかったが、胎盤重量及び出生体重 1kg 当たりの胎盤重量との間に正の相関を認めた($r = 0.334$, $r = 0.368$)(図 2)。次に、成人においては、糖尿病や肥満症の発症・進展に酸化ストレスが関与することが示唆されていることから、母体の体格を、BMI < 18.5「やせ」、BMI 18.5-24.9「標準」、BMI

25「過体重/肥満」の 3 群に分類し、出生体重および胎盤重量との関連を解析した。母体の BMI 別に解析をしたところ、「やせ」および「標準」群は、臍帯血中の 8-OHdG と胎盤重量に相関は認められなかったが、「過体重/肥満」群では強い正の相関が認められた($r = 0.778$)(表 1)。以上の結果は、妊娠中から生まれてくる子どもの将来の疾患を予防することの可能性を示唆するものである。

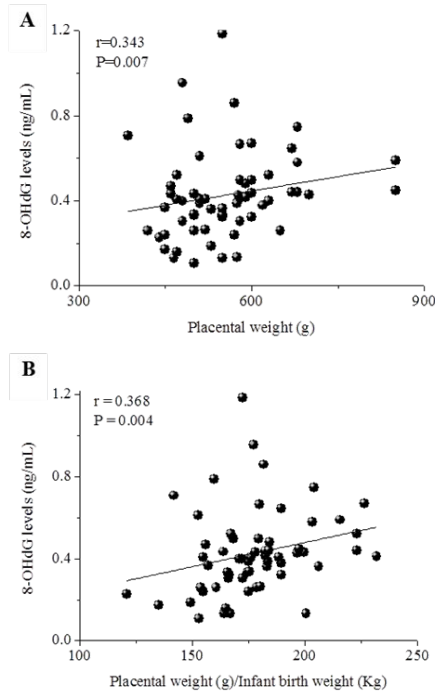


図 2. Correlations between the CB 8-OHdG level and placental weight (g) (A) and placental weight (g) per infant birth weight (Kg) (B) (n = 60). There were significant positive correlations between these variables.

表 1. Correlations between the 8-OHdG level and infant/placental weight

BMI	8-OHdG		
	< 18.5 ^a	18.5 – 24.9 ^b	≥ 25.0 ^c
Birth weight	- 0.115*	- 0.121*	0.690*
Placental weight	0.580*	0.229*	0.778*
Placental weight (g)/ Infant birth weight (Kg)	0.539*	0.344*	0.190*

Spearman's rank correlation coefficient: *P < 0.05.

^a n=10, ^b n=42, ^c n=8.

< 引用文献 >

- 1) Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol*, 13: 347-352, 1999.
- 2) Wang Y, Walsh SW. Placental mitochondria as a source of oxidative stress in pre-eclampsia. *Placenta*, 19: 581-586, 1998.
- 3) Morris JM, Gopaul NK, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 105: 1195-1199, 1998.

- 4) Ishihara O, Hayashi M, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in pre-eclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res*, 38: 913-918, 2004.
- 5) Clerici G, Slavescu C, et al. Oxidative stress in pathological pregnancies. *J Obstet Gynaecol*, 32(2):124-7, 2012.
- 6) Lappas M, Hiden U, et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*, 15(12):3061-100, 2011.

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 2 件)

- 1) Satoko Ebina, Takako Chiba, Takashi Ozaki, and Ikuo Kashiwakura. Relationships between 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in placental/umbilical cord blood and maternal/neonatal obstetric factors. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 4 (3): 387-390 (2012). 査読有
DOI: doi: 10.3892/etm.2012.617

〔学会発表〕(計 2 件)

- 1) Satoko Ebina, Terumi Kogawa and Ikuo Kashiwakura. Association between the levels of a DNA damage biomarker, 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG), in placental/umbilical cord blood and maternal/neonatal characteristics at full-term birth. XXIV European Congress on Perinatal Medicine (Florence Italy, 4-7th June 2014), *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 27(Suppl.1): 256(2014).
- 2) Terumi Kogawa, Satoko Ebina, and Ikuo Kashiwakura. Association between oxidative stress and family history of hypertension. XXIV European Congress on Perinatal Medicine (Florence Italy, 4-7th June 2014), *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 27(Suppl.1):245-246(2014).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蝦名 智子 (EBINA, Satoko)
札幌医科大学・保健医療学部・講師
研究者番号：50583738

(2) 研究分担者

柏倉 幾郎 (KASHIWAKURA, Ikuo)
弘前大学・大学院保健学研究科・教授
研究者番号：00177370

(3) 連携研究者

門前 暁 (MONZEN, Satoru)
弘前大学・大学院保健学研究科・助教
研究者番号：20514136

(4) 連携研究者

西野 加代子 (NISHINO, Kayoko)
青森中央学院大学・准教授
研究者番号：70091626

(5) 研究協力者

尾崎 浩士 (OZAKI, Takashi)

(6) 研究協力者

山口 平 (YAMAGUCHI, Masaru)