

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791104

研究課題名(和文)胎盤甲状腺ホルモントランスポーターの発現と早産児甲状腺機能の関連についての検討

研究課題名(英文)The relation between thyroid hormone transporter expression in the human placenta and thyroid function of premature infant

研究代表者

野原 史勝(Nohara, Fumikatsu)

旭川医科大学・大学病院・医員

研究者番号：30431406

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺ホルモントランスポーターMCT8やトランスサイレチンの胎盤発現と早産児の甲状腺機能について検討した。在胎28週未満の児では全例でTSH上昇を伴わない一過性freeT4低下を認めたが、生後1ヶ月までに自然回復していた。胎盤MCT8 mRNAの発現は在胎週数や児の甲状腺機能による違いは認められなかった。胎盤トランスサイレチン mRNA発現は在胎週数が進むにつれて低下する傾向を認めたが有意な差は認められなかった。胎盤のトランスサイレチン発現が在胎週数とともに低下していくことは児の甲状腺機能成熟の経過を反映している可能性はあるが、検体数が不十分でありさらに検体数を増やし再検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：I investigated the expression of placental transthyretin and MCT8, and thyroid function of a preterm infants. In infants born below 28 weeks' gestation, transient low freeT4 without high TSH was observed, but it recovered naturally until 1 month. The expression of placental MCT8 mRNA was not significant by gestational week, or thyroid function of infant. The expression of placental transthyretin mRNA was decline according to gestational weeks, but the difference was not significant. There is a possibility that it reflect development of infant's thyroid function, but as the number of sample was not sufficient, further investigation will be need.

研究分野：新生児学

キーワード：甲状腺機能 早産児 MCT8 トランスサイレチン

1. 研究開始当初の背景

早産児、特に超低出生体重児ではしばしば生後 1 ヶ月以内に一過性の低サイロキシン (T4)血症が認められることが知られている。本病態の解釈については、生理的現象であり治療不要とする報告がある一方、神経学的予後不良と関連があるとする報告も多く一定の見解は得られていない。また、本病態に対する甲状腺ホルモン補充療法の有効性についても結論は出ていない。

胎児の視床下部-下垂体-甲状腺系の成熟は妊娠後期になって完成すると言われており、また、自身の甲状腺ホルモン産生能が未熟であるため胎盤を介した母体からの甲状腺ホルモン供給の一部を依存している。早産で出生することにより母体からの甲状腺ホルモン移行が途絶え、児は低サイロキシン血症に陥るが、視床下部-下垂体-甲状腺系の未熟性のため適切な甲状腺刺激ホルモン (TSH) 上昇が認められないことも本病態の要因の一つであると推察されている。

胎盤における甲状腺ホルモン輸送の機序とその調節機構にはまだ不明な点が多いが、MCT8 (monocarboxylate transporter 8) やトランスサレチンといった甲状腺ホルモントランスポーターが重要な働きをしていると考えられている。また、子宮内胎児発育遅延胎児では甲状腺ホルモン値が低値であることおよび胎盤 MCT8 の発現が増加していることが報告されており、胎盤 MCT8 の発現が胎児の甲状腺ホルモン不足を代償して増加している可能性が推察されている。このことから甲状腺ホルモントランスポーターの増減により、胎児の甲状腺ホルモン機能に応じた母体からの甲状腺ホルモン移行を調節していると仮定すると、その発現量により児の甲状腺機能を推察しうる可能性があるがこの点について検討した報告はない。

2. 研究の目的

本研究では胎児・新生児の甲状腺機能に応じた胎盤の MCT8 やトランスサレチンの発現調節機構の有無について明らかにすることを目的とし、在胎週数毎の胎盤 MCT8 及びトランスサレチン mRNA の発現と臍帯血および

出生後の新生児の甲状腺ホルモン値の推移の関連性を検討した。

3. 研究の方法

当院で出生した新生児のうち、高度の先天奇形・染色体異常症等の奇形症候群、重度仮死、内分泌疾患や代謝異常症等の合併症を持たない児を対象とし胎盤組織および臍帯血、日齢 7、14、21、28 の新生児血清を収集した。胎盤は娩出後、速やかに 1-2cm 角のブロックとして全層を採取し十分に血液を洗浄後、 -80°C で保存した。凍結保存した胎盤組織から total RNA を抽出し cDNA を作成後、real-time PCR にて MCT8 mRNA 及びトランスサレチン mRNA の相対発現を測定した。また、臍帯血および各日齢における血清 free T3 (fT3)、free T4 (fT4)、TSH を ECLIA 法 (Electro-chemiluminescence immunoassay) により測定した。対象となった 24 例を在胎週数毎に①群 在胎 28 週未満、②群 在胎 28~32 週未満、③群 在胎 32 週~36 週未満、④群 在胎 36~38 週未満の 4 群に分け、各群の甲状腺ホルモン値の推移と胎盤 MCT8 mRNA、トランスサレチン mRNA の発現量の違いについて検討した。統計学的検討には Mann-Whitney's U test あるいは Student's *t*-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。本研究にあたっては旭川医科大学倫理委員会の承認を得て、患者家族の書面による同意を得た。

4. 研究成果

(1) プロフィール

研究期間中に合計 73 検体を収集したが、検体処理の問題などにより最終的に検討できたのは 24 検体のみであった。内訳は①群 在胎 28 週未満 4 例、②群 在胎 28 週~32 週未満 7 例、③群 在胎 32 週~36 週未満 10 例、④群 在胎 36 週~40 週未満 3 例である。4 群の平均在胎週数と出生体重、IUGR 児の割合および性別を表に示した。

表 各群のプロフィール

	① -28週未満	② 28-32週未満	③ 32-36週未満	④ 36-40週未満
n	4	7	10	3
在胎週数	26.4±1.1週	30.6±1.1週	33.0±1.1週	38.1±0.4週
出生体重	847±213g	1300±389g	1680±439g	2678±352g
IUGR	1	3	4	1
性別	男児 0 / 女児 4	男児 4 / 女児 3	男児 5 / 女児 5	男児 1 / 女児 2

(2) 甲状腺ホルモン値の推移

各群における fT3、fT4、TSH の平均値の経時変化を図 1 に示した。

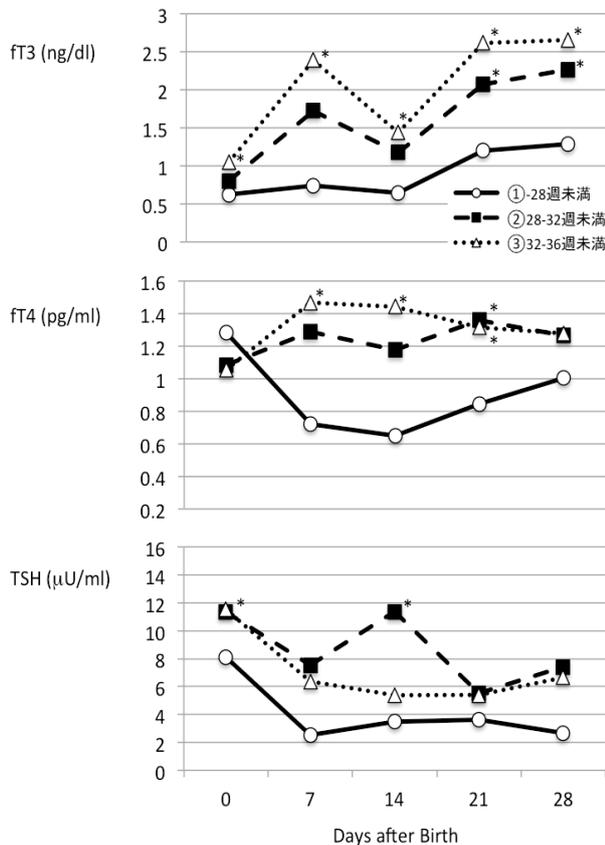


図1 各群における甲状腺ホルモン値の推移

* $p < 0.05$ vs ①群

①群では全例で生後 2 週を最低とした fT4 低下 (<1.0pg/ml) を認め、その後、生後 1 ヶ月で 1.0pg/ml 以上へと回復していたが、fT4 低下に伴い TSH 上昇を認めた例はなかった。②群、③群では fT4 の低下を認めなかった。④群は入院期間が短く甲状腺ホルモン値の測定ができなかったため、甲状腺ホルモン値の検討からは除外した。

(3) 胎盤 MCT8 及び胎盤トランスサレチン mRNA の発現量

各群における胎盤の MCT8 mRNA およびトランスサレチン mRNA の相対発現を図 2、図 3 に示した。

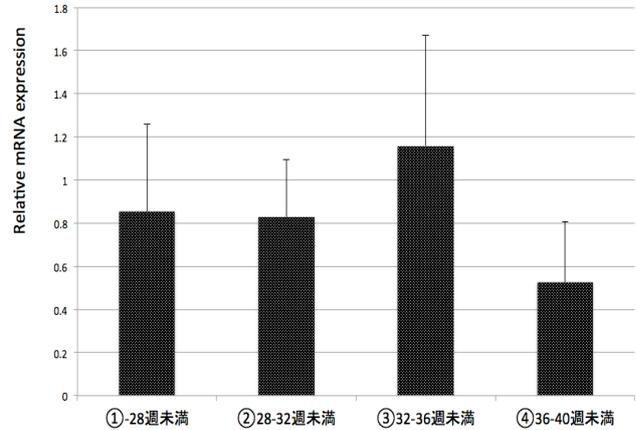


図2 各群における胎盤MCT8 mRNAの相対発現

データは平均値±標準誤差を示す

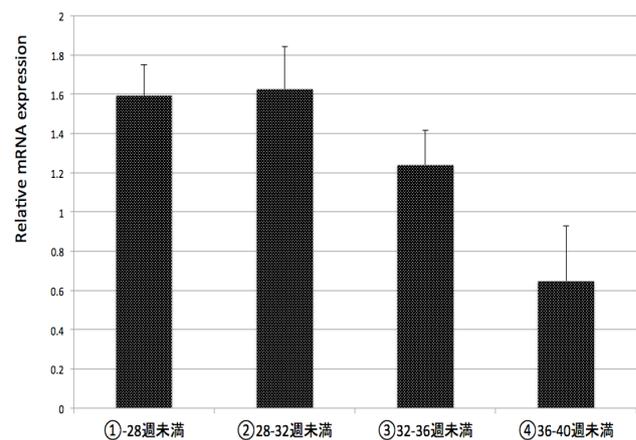


図3 各群における胎盤トランスサレチン mRNAの相対発現

データは平均値±標準誤差を示す

胎盤 MCT8 mRNA の発現は在胎週数による明らかな傾向はなく、各群間に有意差は認められなかった。一方、胎盤トランスサイレチン mRNA の発現は在胎週数が進むにつれて低下傾向を認めたが、各群間に有意差は認められなかった。その他、AGA (appropriate for gestational age) 児と SGA (small for gestational age) 児、fT4 低下群と非低下群、TSH 上昇群と非上昇群についても同様の検討を行ったが有意差は認められなかった。

胎盤における母体から胎児への甲状腺ホルモン輸送に重要な役割を担っていると考えられているトランスサイレチンの発現量

が在胎週数とともに低下していくことは、胎児の甲状腺機能成熟の経過を反映している可能性はあるが、今回の検討では各群間に有意な差を示すことはできなかった。しかし、検討できた検体数が予定よりも著しく少なくなり十分な検討ができなかったことが結果に影響した可能性はあり、今後さらに検体数を増やし再検討する必要がある。

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0件)

〔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

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野原 史勝 (NOHARA, Fumikatsu)

旭川医科大学・大学病院・医員

研究者番号：30431406