

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2017) 17:66-68.

平成27年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 18)胎児、胎盤
11ベータヒドロキシステロイド脱水素酵素と新生児成熟に関する研究

長屋 建

のフィードバックをうけ抑制されている。しかし、妊娠後期になると胎盤 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 (11 β HSD2) の活性が上昇し、その作用で母体コルチゾールがコルチゾンに不活化されるため負のフィードバックが減弱し、胎児 HPA axis は活性化され各種臓器は成熟に向かう¹⁾。この変化の途中で出生した早産児は、出生時点での胎盤 11 β HSD2 活性の程度により HPA axis の成熟度が異なり、生後の新生児疾患に関係することが考えられている。本研究は早産児における胎児と胎盤における 11 β HSD2 活性が早産児 HPA axis の機能とその後の臨床経過に影響しうるかを検討することを目的とする。

【方法】

対象：生後1ヶ月以上生存した在胎36週未満の早産児83例

方法：生後24時間以内に採取できた尿と胎盤の検体を用いて下記の測定をした。

尿：尿検体を使用し、LC-MS/MS法にてステロイド代謝物（コルチゾール代謝物：THF, allo-THF, コルチゾン代謝物：THE）を測定した。成人では (alloTHF + THF) /THE 比（以下 F/E 比）と 11 β HSD2 活性は反比例し、F/E 比が高値ほど 11 β HSD2 活性が低いことが報告されている²⁾。生後早期（24時間以内）に採取できた尿は胎児期の影響が残っていると考え、尿中 F/E 比が胎盤 11 β HSD2 活性の指標になりうるか、HSD 11B2 遺伝子との相関を見た。

胎盤 11 β HSD2 活性：胎盤娩出後に、速やかに胎盤全層を採取し mRNA を抽出し、リアルタイム PCR 法にて 11 β HSD2 遺伝子 (*HSD11b2*) 発現を測定した。

尿中 F/E 比と胎盤 11 β HSD2 遺伝子発現量の中央値でそれぞれを2群に分け、疾患罹患の有無や予後との関係を検討した。検定には χ^2 乗検定を用い、さらに交絡因子を調整するためロジスティック回帰分析を行った。

【結果】

1) 尿中 F/E 比

THF + alloTHF (ng/ml) : 中央値 12.85 (最小値 0.52-704.71)

THE (ng/ml) : 中央値 130.86 (最小値 3.97-1687.40)

18) 胎児、胎盤 11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素と新生児成熟に関する研究

The activity of feto-placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 affects neonatal maturity

研究代表者 長屋 建

【目的】

胎児期のステロイド代謝は、妊娠早期は胎盤を通過する母体コルチゾールに依存し、胎児視床下部-下垂体-副腎系 (HPA axis) は母体コルチゾールにより負

F/E 比：中央値 0.12 (最小値 0.005-1.38)

2) 胎盤における HSD11B2 遺伝子発現

30 例にのみ有効に測定できた。

中央値 0.77 (最小値 0.18-4.00)

3) 尿中 F/E 比と胎盤における HSD11B2 遺伝子発現の比較

両者に有意な相関は認めなかった (r = 0.09, p = 0.7)。

4) 新生児疾患との関係

①尿中 F/E 比の中央値で二群にわけて比較

両群に於ける周産期背景と予後を表 1、2 にそれぞれ示した。H 群に有意に出生体重 SD が小さい児が多かった。それぞれの交絡因子を補正後の結果では、H

(表 1)

F/E	L群 (41)	H群 (42)	RR (95%CI)	p
在胎期間(wks)	30.0±3.3	29.6±3.8		ns
出生体重(g)	1509.9±530.6	1318.6±588.6		0.12
出生体重SD	0.1±0.5	-0.3±1.0		0.03
男児	19	21	1.08(0.69-1.69)	ns
Apgar(5)	8.6±1.1	8.5±0.9		ns
初産	17	21	1.21(0.75-1.93)	ns
陣発	22	22	0.98(0.65-1.45)	ns
CS	35	31	0.89(0.71-1.10)	ns
母体ステロイド	24	23	0.94(0.64-1.36)	ns
IUI	7	11	1.53(0.66-3.57)	ns
母体妊娠高血圧	4	9	2.25(0.75-6.73)	0.2

(表 2)

F/E	L群 (41)	H群 (42)	RR (95%CI)	p	補正OR(95%CI)
呼吸窮迫症候群	19	17	0.89(0.55-1.46)	ns	0.68(0.23-1.89)
慢性肺疾患(any)	12	19	1.58(0.89-2.82)	ns	23.21(0.06-1.79e10)
慢性肺疾患(II型)	3	10	3.33(0.99-11.24)	0.07	4.80(0.89-32.11)
人工呼吸管理>14日間	10	20	2.0(1.07-3.73)	0.04	11.88(1.57-191.39)
未熟児網膜症治療	4	14	3.41(1.23-9.46)	0.01	9.19(1.11-169.82)
脳室内出血(any)	6	10	1.67(0.67-4.16)	ns	1.63(0.41-6.79)
脳室周囲白質軟化症	4	6	1.50(0.46-4.92)	ns	1.48(0.30-8.21)
カテコラミン使用	11	19	1.72(0.94-3.16)	0.1	3.33(0.65-21.23)
ステロイド使用	2	11	5.50(1.30-23.29)	0.01	10.07(1.76-96.78)
動脈管閉存症治療	5	13	2.17(0.91-5.15)	0.1	2.68(0.77-10.33)
インドメタシン使用>3回	6	11	1.83(0.75-4.49)	ns	2.21(0.52-10.75)
栄養確立日齢≥10日	6	13	2.06(0.87-4.88)	ns	3.10(0.93-11.27)

(表 3)

mRNA	L群 (15)	H群 (15)	RR(95%CI)	p	mRNA	L群 (15)	H群 (15)	RR(95%CI)	p
在胎期間(wks)	31.0±4.0	30.9±3.9		ns	呼吸窮迫症候群	5	5	1.15(0.43-3.11)	ns
出生体重(g)	1228.7±557.9	1610.5±642.5		0.1	慢性肺疾患(any)	4	4	1.15(0.36-3.72)	ns
出生体重SD	-1.7±1.1	0.0±1.0		<0.01	慢性肺疾患(II型)	2	1	2.31(0.24-22.62)	ns
男児	6	4	1.71(0.60-4.86)	ns	IPPV>10日間	4	4	1.15(0.36-3.72)	ns
Apgar(5)	8.8±0.4	8.7±0.6		ns	未熟児網膜症治療	3	3	1.15(0.28-4.76)	ns
初産	6	4	1.85(0.66-5.18)	ns	脳室内出血(any)	1	1	1.15(0.08-16.67)	
陣発	5	7	0.82(0.34-1.98)	ns	脳室周囲白質軟化症	0	1	-	ns
cs	13	12	1.25(0.97-1.61)	ns	カテコラミン使用	4	5	0.92(0.31-2.73)	ns
母年齢	35.6±4.2	29.1±4.5		0.0005	ステロイド使用	3	4	0.87(0.24-3.17)	ns
母体ステロイド	7	10	0.81(0.44-1.50)	ns	動脈管閉存症治療	3	2	1.15(0.28-4.76)	ns
母体妊娠高血圧	4	2	2.31(0.50-10.62)	ns	インドメタシン使用>3回	0	2	-	ns
IUI	1	3	0.38(0.04-3.26)	ns	栄養確立日齢≥10日	5	3	1.67(0.50-5.57)	ns

群で有意に人工呼吸管理日数が長く、未熟児網膜症の治療率が高く、生後のステロイド使用率が高かった。

②胎盤 HSD11B2 遺伝子発現量の中央値で二群に分けて比較 (表 3)

L 群に有意に出生体重 SD が小さい児が多く、母親の年齢が高かった。新生児疾患罹患には両群で有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、生後早期の尿中 F/E 比は胎盤の 11β HSD2 遺伝子発現とは相関を示さず、胎盤 11β HSD2 活性を反映してはいなかった。生後早期の尿でも、尿中 F/E 比は新生児自体の 11β HSD2 活性を反映していると考えられた。成人では尿中 F/E 比は腎臓での 11β HSD2 活性の指標として利用されている²⁾が、新生児においては腎臓 11β HSD2 活性が成人の 1/10 以下と低い³⁾こと、胎児期には様々な臓器で発現している事が報告⁴⁾されており、早産児の尿中 F/E 比は腎臓のみならず新生児全身の 11β HSD2 活性の総和を反映していることが示唆される。

本研究では、生後早期の尿中 F/E 比が高いほど (11β HSD2 活性が低いほど)、人工呼吸管理日数が長く、未熟児網膜症の治療率が高く、生後のステロイド使用率が高い結果であった。ステロイドは早産児の成熟に大きく関わる因子の一つであるが、本来コルチゾールを母体に依存している時期である早産児においてその作用の多寡は児の未熟性に大きく関わる。今回の結果から、児自身の 11β HSD2 活性が低いことが何らかの形でコルチゾールの作用や HPA axis の成熟に影響を及ぼしていると考えられた。一方で、胎盤の 11β HSD2 遺伝子発現量と新生児の疾病罹患には有意な関係は認めず、胎盤 11β HSD2 は新生児の疾病罹患には

影響していなかった。今後は、早産児における 11β HSD2 活性が全身状態に与える影響の解明が課題となった。

【文 献】

- 1) Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 185, 61-71 (2001)
- 2) Mune T, et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nature Genetics* 10, 394-399 (1995)
- 3) Martinerie L, et al. Lack of Renal 11β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 at Birth, a Targeted Temporal Window for Neonatal Glucocorticoid Action in Human and Mice. *PLoS ONE* 7, e31949 (2012)
- 4) Hirasawa G, et al. Mineralocorticoid Receptor in Human Fetal Development. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1453-1458 (1999)