

【24】

氏 名	新 田 晃 久 <small>にっ た あき ひさ</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第760号
学位授与の日付	平成28年10月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Fetal bone formation is decreased from middle pregnancy to birth (胎児の骨形成は妊娠中期から出生時にかけて低下している)
論文審査委員	(主査) 教授 種 市 洋 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 杉 本 博 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

胎児期の骨発育は、胎盤を介したミネラル、ホルモン、成長因子などにより複雑に調節、維持されている。骨発育の基礎となるミネラルの胎児への移行はその大半が妊娠後期に移行するが、胎児の骨発育に関しては未だ不明な点が多く、臍帯血や早産児血で各種骨代謝マーカーが測定されている。血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ5b (tartrate-resistant acid phosphatase type 5b : TRACP 5b) は主として破骨細胞に由来する酵素であり、酵素活性測定は成人領域における骨吸収マーカーとして臨床応用されているが、早産児や新生児における基準値および有用性は十分な検討がなされていない。

【目 的】

早産児および満期産児における出生直後の血清TRACP 5b活性および骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase : BAP) 活性を測定し、TRACP 5b活性の基準値の確認ならびに骨吸収マーカーであるTRACP 5b活性と骨形成マーカーであるBAP活性を測定し、妊娠中期から出生時にかけての胎児骨発育について検討した。

【対象と方法】

対象は2005年2月から2006年3月の間に当院で出生した、在胎25週から41週の早産児87例と満期産児24例の111例。新生児の骨系統疾患、腎疾患、消化管疾患、重度な先天奇形および母体内分泌疾患合併の出生児は除外した。出生後3時間以内に採血した血清を-80℃で凍結保存後に、TRACP 5b活

性およびBAP活性をそれぞれ測定した。さらに、TRACP 5b活性およびBAP活性における、在胎週数、性別、出生体重および出生体重が10パーセントイル未満であるsmall-for-gestational age (SGA)児との関連についてそれぞれ検討した。本研究は院内の倫理委員会の基準に準拠しており、検体採取について同意が得られた新生児検体を測定した。なお、統計解析は単変量および多変量解析を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結 果】

研究期間中に出生した354例中、検体採取に同意が得られた123例において除外基準に該当した12例を除いた111例を対象とした。対象の内訳は男児57例、女児54例、SGA児28例、非SGA児83例、早産児87例、満期産児24例であった。在胎週数の中央値は31.3週 (IQR = 28.9 – 33.9週)、出生体重の中央値は1510g (IQR = 980 – 2258g) であった。TRACP 5b活性およびBAP活性の平均はそれぞれ 10.9 ± 4.0 U/L、 127.5 ± 49.2 U/Lであった。早産児87例と満期産児24例におけるTRACP 5b活性はそれぞれ 10.4 ± 4.1 U/L、 12.6 ± 3.1 U/L、BAP活性はそれぞれ 131.1 ± 52.3 U/L、 114.4 ± 33.6 U/Lであった。すなわち、TRACP 5b活性は満期産で高値、BAP活性は早産児で高値を示す傾向を認めた。さらに、TRACP 5b活性は在胎週数および出生体重との間に正の相関、BAP活性は在胎週数、SGA児、出生体重との間に負の相関を認めた。これらの結果から、胎児の骨形成は妊娠中期から出生時にかけて低下、骨吸収は上昇していることが示唆された。

【考 察】

胎児期の骨発育は母体、胎盤を介したミネラル、ホルモン、成長因子などにより複雑に調節、維持されおり、ミネラルの胎児への移行はその大半が妊娠後期に移行する。

本研究では、TRACP 5b活性は満期産児で高く、BAP活性は早産児で高い傾向にあることを確認した。また、TRACP 5b活性は在胎週数、出生体重との間で正の相関、BAP活性は在胎週数、SGA児、出生体重との間で負の相関を認めた。TRACP 5b活性が在胎週数、出生体重との間で正の相関を認めたことは、胎児骨吸収が妊娠中期から出生時にかけて、次第に活性化していくことを示唆している。BAP活性は成人の正常値と比較して3 – 10倍高値であり、胎児骨形成が妊娠中期からすでに活発化している状態であることを示す。さらに、BAP活性が在胎週数、出生体重との間で負の相関を認めたことは、胎児骨形成が妊娠中期からすでに活性化している中でも、出生時にかけて次第に低下していくことを示唆している。また、SGA児とBAP活性が負の相関を示すことは、SGA児が非SGA児と比較して骨形成が低下している可能性が示唆される。なお、TRACP 5b活性は生後3週間まで上昇を続け、その後一定となる傾向を認める（未公表データ）が、今後、さらに症例数を増やして経時的な変化を確認していく必要がある。

【結 論】

TRACP 5b活性は満期産児で高く、BAP活性は早産児で高い傾向にあり、TRACP 5b活性は在胎週数および出生体重の間で正の相関を認め、BAP活性は在胎週数、SGA児および出生体重との間に負の相関を認めた。これらの結果から、胎児の骨形成は妊娠中期から出生時にかけて低下していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

胎児の骨発育は、基礎となるミネラルの大半が妊娠後期に移行することが知られているが、そのメカニズムは不明な点が多い。申請論文では、妊娠中期から出生時にかけての胎児骨発育を、骨代謝マーカーを用いて明らかにすることを目的として、早産児および満期産児111例における、骨吸収マーカーである血清酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ5b (tartrate-resistant acid phosphatase type 5b : TRACP 5b) および骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ (bone alkaline phosphatase : BAP) 活性を測定し、TRACP 5b活性の基準値ならびにTRACP 5b活性とBAP活性の在胎週数・出生体重・性別・small-for-gestational age (SGA) 児との関連について検討している。結果、1) TRACP 5b活性およびBAP活性の平均はそれぞれ 10.9 ± 4.0 U/L、 127.5 ± 49.2 U/Lであること、2) TRACP 5b活性は満期産で高値、BAP活性は早産児で高値を示す傾向を認めたこと、3) TRACP 5b活性は在胎週数および出生体重との間に正の相関、BAP活性は在胎週数、SGA児、出生体重との間に負の相関を認めたことを明らかにしている。よって、胎児の骨発育は高代謝回転状態であり、骨形成は妊娠中期から出生時にかけて低下、骨吸収は上昇していることが示唆されると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、出生直後の新生児111例におけるTRACP 5b活性をfragments absorbed immunocapture enzyme assay (FAICIA) 法、BAP活性をenzyme immunoassay (EIA) 法で測定し、胎児期から出生時までの骨発育を解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

胎児骨発育の評価として、早産児および満期産児の骨代謝マーカーが各種測定されているが、過去の報告ではいずれも症例数が少なく、未だ不明な点が多い。申請論文では、100例以上の新生児TRACP 5b活性とBAP活性測定によって、胎児骨発育は妊娠中期から出生時にかけて骨形成が低下、骨吸収が上昇していることを明らかにしている。また、早産児のTRACP 5b活性を測定した報告はなく、この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、新生児111例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、新生児の骨発育に関して検討している。結論は、理論的に矛盾するものではなく、また、新生児学、骨代謝学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、胎児骨形成が妊娠中期から低下していることを明らかにしている。この結果は、他の骨形成マーカーを用いた先行研究と同様であるが、骨吸収マーカーであるTRACP 5bは妊娠中期から出生時にかけて上昇していることが確認された。これは、骨形成・骨吸収ともに低下しているとされた過去の研究結果と異なる結果であり、胎児骨発育のメカニズム解明に向けて大変意義深い研究と

評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、新生児学や骨代謝学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

The Tohoku Journal of Experimental Medicine

239 : 147-53, 2016