

学位請求論文の内容の要旨

領 域	医療生命科学領域	分 野	放射線生命科学分野
氏 名	蝦名 智子		
(論文題目) 臍帯血中に検出される DNA 酸化損傷マーカー 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine と 母子因子との関連性			
主 査	工藤 せい子		
副 査	細川 洋一郎		
副 査	五十嵐 世津子		
副 査	柏倉 幾郎		
<p>【背景】</p> <p>近年、成人では、様々な疾患の発症や進行に過剰な活性酸素による酸化ストレスが関与することが報告されている。この活性酸素は、たばこ、アルコール、高脂質・高糖質摂取、大気汚染物質、紫外線、放射線など生活環境因子やストレス、運動負荷によっても生成されることが知られている。妊娠中の女性では、子宮内で急速に発育する胎児胎盤系が大量の酸素を必要とするため活性酸素が過剰に発生し、酸化ストレスマーカーが増大することが報告されている。わが国では、晩婚化に伴う高齢妊娠の増加、食生活の欧米化、女性の喫煙率の増加、環境汚染などに伴い、妊娠中の女性において更に活性酸素が発生しやすい環境に変化していると考えられる。全妊娠の3～5%に発症し、妊産婦死亡の主要な原因の一つである妊娠高血圧症候群（PIH）の病態に酸化ストレスが大きく関与していることが多く報告され、抗酸化剤を用いたPIH発症予防の研究が行われている。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、また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。胎児および新生児期は、全身の器官系の形成や発育・発達において最も重要な時期である。この時期は、環境因子の影響を受けやすく、各器官の発達期の環境に応じて将来の疾患や健康状態が規定されと考えられていることから、胎児期の酸化ストレス状態を明らかにすることは重要である。本研究では、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に着目し、DNA酸化損傷マーカーである8-hydroxy-2'-deoxyguanosine（8-OHdG）を指標に胎児の酸化ストレス状態と妊娠・分娩に関与する各種母子因子との関連性について検討した。</p> <p>【第1章 臍帯血中の8-OHdGと母子因子との関連性Ⅰ】</p> <p>一般成人において、酸化ストレスは、生体内で生成される活性酸素・フリーラジカルだけではなく、生活環境因子によっても生成されることが知られている。胎児が発育する子宮内は、子宮外に</p>			

【細則様式第1－2号続き】

比べ低酸素状態にあり、分娩によって胎児は高酸素環境へ曝される事になり、酸化ストレスを受けやすい状態にあることが考えられる。本章では、臍帯静脈血中の8-OHdGを測定し、臍帯血の提供を受けた施設の助産録および分娩経過記録から抽出した母子の周産期因子との関連について後方視的に基礎的な解析をした。臍帯血採取に関しては、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施した。また、対象者には研究目的、倫理的配慮について文書および口頭で説明し同意を得たうえで実施した。対象は、単胎妊娠で経膈分娩により出生した児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, $P < 0.05$ ）。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。

【第2章 臍帯血中の8-OHdGと母子因子との関連性Ⅱ】

胎盤は、母児間のガス交換、物質代謝やホルモンの産生などをしており、胎児の発育や生命維持に重要な役割を果たしている。また、血流が豊富な胎盤は、妊娠中に最も多く活性酸素を発生させる臓器と考えられている。早産や低出生体重児の病態に酸化ストレスが関与していることが報告されている。本章では胎児の発育に関連する胎盤に着目し、正常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膈分娩により出生した正常産児60名（男児35名、女児25名）とした。対象の出生体重は2502～4304 gであり、胎盤重量は385～850 gであった。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。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（ $r = 0.343, P = 0.07, r = 0.368, P = 0.004$ ）。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（ $r = 0.778, P < 0.05$ ）。以上の結果から、子宮内の胎児も一般成人と同程度の酸化ストレス状態であることが示された。また、母体の喫煙は胎児の酸化ストレスを増大させる因子となる可能性が示唆された。さらに、肥満妊婦では、胎盤の増大は胎児の発育を促進する一方、酸化ストレスを増大させる可能性があることが示唆された。胎児期の酸化ストレス関連因子の解明は、生まれてくる子どもの将来の疾患を予防するために有益な情報になることが期待される。