

論文内容の要旨

Immunological role of zinc in preterm neonates

早産児における亜鉛の免疫学的意義

日本医科大学大学院医学研究科 小児思春期学分野

研究生 熊坂 栄

Immunological Medicine. 2024 年 10 月 25 日 発行(online)

doi : 10.1080/25785826.2024.2420426.

【緒言】

亜鉛は元来、細胞機能調節因子で炎症の起動や収束にも関与していることが知られている。しかし、母体からの供給は妊娠第三半期に集中するため、早産児では理論的に体内蓄積が不十分であると考えられる。一方、多くの自然早産は子宮内環境における炎症を原因としており、また早産児に特有の疾患や合併症も胎児期から始まる炎症で説明されている。我々は、亜鉛について栄養学的な側面以外にも、炎症免疫に与える影響に関する議論が必要であると考えた。そこで、我々は早産児の血中亜鉛動態と、その免疫細胞学的解析を併せて行い周産期における炎症調節機構の解明を試みた。

【対象と方法】

2021年1月から2023年4月に東京かつしか赤十字母子医療センターNICUに入院した早産児329例を対象とした。出生直後に血液検体を採取し、直接法(5-Br-PAPS)により血清亜鉛濃度を測定した。続いて、電気化学発光法により各種サイトカイン濃度(IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF α 、IL-10)を測定した。また、フローサイトメトリーによる細胞学的解析、酸化ストレスを示すd-ROM(diacron-reactive oxygen metabolite)試験、抗酸化能を示すBAP(biological antioxidant potential)試験を行った。

【結果】

対象例の出生体重は平均2009g、在胎週数は平均33.6週であった。在胎週数と出生時の血清亜鉛濃度を調べたところ、有意に逆相関を示した。つまり、在胎週数が進むにつれて出生時の血清亜鉛濃度は有意に低下した。次に、周産期因子(母体年齢、性別、在胎週数、分娩様式、絨毛膜羊膜炎、胎児発育、前期破水、妊娠高血圧症、子宮内感染)と血清亜鉛濃度との関連について多変量解析を行った。この結果、在胎週数のみが独立した関連因子に抽出された。以上より、早産と出生時の亜鉛動態は密接に関与していることが示唆された。

続いて、亜鉛動態と炎症反応を調べるために、対象例のうち25例の検体を用いて、血清亜鉛濃度と各種サイトカイン濃度の相関関係を調べた。25例の出生体重は平均2007g、在胎週数は平均34.4週であった。この結果、血清亜鉛濃度はIL-12と有意に逆相関していた。IL-6、IL-10とは相関関係は認めず、IL-1 β 、TNF α は測定感度以下であった。続いて、フローサイトメーターによりT細胞、NK細胞、単球を同定し、細胞学的解析を行った。その結果、単球HLA-DRは血清亜鉛濃度と有意に正の相関を示した。また、d-ROMとBAPの比を示したd-ROM/BAP比は、血清亜鉛濃度と有意に逆相関を示した。これらの結果より、血清亜鉛は早産児を抗炎症環境に導く可能性が示唆された。

【考察】

過去の報告によると、亜鉛欠乏により炎症反応が生じる機序として、Th2細胞の転写因子GATA-3の発現が低下し、Th2リンパ球数並びにIL-4が低下することで、抗炎症型のM2マクロファージへの分化の誘導が抑制されることが示されている。また、亜鉛欠乏がTh17細胞の機能亢進を引き起こすことも報告されている。血清亜鉛濃度の上昇は抗炎症的、抗酸化環境を提供していることが示唆される。

また、本研究では、早産児の出生直後の血清亜鉛濃度は、その蓄積が不十分であるにも関わらず、在胎週数と逆相関しており、同様の結果が過去の報告でも示されている。早産児において血中での亜鉛濃度が上昇することは、筋組織や肝組織における亜鉛貯蔵能の未熟性が原因であると考えられる。しかし、結果的に周産期のストレスに抗するための合目的な動態である可能性も考えられた。本研究により、母体から臍帯を通して供給された亜鉛は、周産期に過剰炎症状態にさらされた早産児のストレスを緩和する役割を、合目的に担っていることが示唆された。