

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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・思春期医学分野

研究生 熊坂 栄

Immunological Medicine. 2024 Oct 25:1-11.掲載

DOI:10.1080/25785826.2024.2420426. (online)

亜鉛は、細胞機能調節因子で炎症の起動や収束に関与していることが知られている。また母体から胎児への供給は妊娠第3 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ている。一方、多くの自然早産は子宮内環境における炎症が原因とされて、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。そこで、申請者は早産児の血中亜鉛動態とその免疫細胞学的解析を行い周産期における炎症調節機構の解明を試みた。対象は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例とした。血清亜鉛濃度は出生直後に血液を採取し直接法(5-Br-PAPS)により測定、各種サイトカイン濃度(IL-1 β ,IL-6,IL-12,TNF α ,IL-10)は電気化学発光法により測定した。また、フローサイトメトリーによる細胞学的解析、d-ROM(diacron-reactive oxygen metabolite)試験で酸化ストレスを、BAP(biological antioxidant potential)試験で抗酸化能を評価した。対象例の出生体重は平均2,009g、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は、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の多変量解析では相関がみられず、在胎週数のみが、独立した関連因子として抽出された。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を調べた。この結果、血清亜鉛濃度は各種サイトカインのうちIL-12のみが有意に逆相関していた。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ところ、単球HLA-DRは血清亜鉛濃度と有意に逆相関を示した。さらに、CD16⁺NK細胞/CD16⁻NK細胞比は、血清亜鉛濃度と有意に正の相関を示した。また、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。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いることを示した。このことは周産期のストレスに対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。

第二次審査ではこれまでの報告も踏まえ、亜鉛欠乏により炎症が生じる機序、亜鉛と銅の関係、母体の亜鉛保持について、母体への亜鉛投与の可能性、早産児への亜鉛投与の功罪などが質疑され、的確な回答を得た。以上より本論文は学位論文として価値のあるものと認定した。