



Title	Linoleic acid and linoleate diols in neonatal cord blood influence birth weight
Author(s)	梅田, 尚子
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/91800
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏名（梅田尚子）	
論文題名	Linoleic acid and linoleate diols in neonatal cord blood influence birth weight (新生児臍帯血中のリノール酸とリノール酸ジオールは出生体重に影響する)
論文内容の要旨	
〈背景〉	
<p>低出生体重（LBW）は、出生後の病的状態に陥るリスクが高い。LBWの原因は複数の環境的・遺伝的要因が明らかとなっている。最近では、妊娠中の母体での過剰な炎症反応活性化はLBWの要因であるとの観座から、胎盤での免疫プロセスとの関連が注目されている。特に炎症反応に関わるインターロイキンやチトクロームP450（CYP）およびエポキシドヒドロラーゼ（EH）が、LBWの要因として着目されている。</p>	
<p>CYPとEHは高い基質特異性を持ち、生体内の多価不飽和脂肪酸（PUFA）代謝に関与する。この代謝経路は3つあり、シクロオキシゲナーゼ（COX）経路とリポキシゲナーゼ（LOX）経路では主に炎症性代謝物を生成する。一方、CYP経路ではエポキシ脂肪酸（EpFA）が生成され、さらに可溶性EH（sEH）で分解されジヒドロキシ脂肪酸（Diol）を生成する。EpFAは極めて強力な抗炎症作用を有し、Diolは炎症性作用をもつ。疾患の動物モデルではsEHを阻害しEpFA濃度を増加すると炎症反応を抑制することや、胎盤には高濃度のCYPが存在し、CYP経路でのアラキドン酸代謝が胎児の発育に影響するとの報告がある。しかしEpFA・Diolと出生体重（BW）との関連は未解明である。</p>	
<p>本研究では、浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）で得られた臍帯血を分析して、臍帯血中のEpFA代謝とBWとの関連を明らかにすることを目的とする。</p>	
〈方法〉	
<p>HBC Studyの一部として実施した。対象者はコホート参加者（母：1138名、児：1258名）のうち、出生時の臍帯血サンプルが利用可能な200人のサブグループ（男児106人、女児94人）を選択し、さらに早産児（4人）および多胎児（6人）を除外して190人とした。対象者の臍帯血中のPUFA・EpFA・Diolおよびインターロイキンの濃度を定量化し、BWとの相関関係を検討した。また、対象児をAppropriate for Gestational Age（AGA）群とSmall for Gestational Age（SGA）群に分け、両群間の比較をMann-Whitney U検定にて実施し、BWとPUFA・EpFA・Diolの相関の解析をSpearmanで検定した。さらに産科的要因である在胎週数、母親の身長、児の性別、出産歴、分娩方法を調整した重回帰分析を実施した。</p>	
〈結果〉	
<p>AGA群とSGA群の群間差の解析では、いずれのPUFAとEpFAの濃度にも有意差は認められなかったが、Diolのうちリノール酸（LA）由来のジヒドロキシオクタデセン酸（diHOME）濃度は両群で有意差を認めた。また、BWと臍帯血中のPUFA濃度、EpFA濃度、Diol濃度、インターロイキン濃度との相関解析では当初いずれも有意な相関を認めなかつたが、重回帰分析で産科的要因を調整した後の重回帰分析では、BWとLA濃度に有意な負の相関（$r=-0.101$、$p=0.016$）を認め、さらに、BWとLA由来のdiHOME（$r=-0.126$、$p=0.007$）、9, 10-diHOME（$r=-0.115$、$p=0.014$）、12, 13-diHOME（$r=-0.126$、$p=0.007$）に有意な負の相関を認めた。</p>	
〈考察〉	
<p>産科的交絡因子を調整した後、BWはLAおよびdiHOME濃度と有意に相関していた。この結果により、LAおよびdiHOMEが胎児の成長に影響を及ぼす可能性があること、さらにはPUFA代謝に関与するCYPおよびsEHもBWに影響を及ぼす可能性があることが示された。本研究ではCYPおよびsEHの活性の解析を行っていないため、そのメカニズム解明には至らなかった。今後、LBWを回避するために必要な母親への介入方法を検討するためには、さらなる研究が必要である。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名 (梅田 尚子)	
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授 谷池 雅子	
	副査 教授 横山 茂	
	副査 准教授 真井 紀好	

論文審査の結果の要旨

低出生体重は、出生後の病的状態に陥るリスクが高い。低出生体重の原因は複数の環境的・遺伝的要因が明らかとなっているが、近年は、母体の過剰な炎症反応活性化の要因である胎盤での免疫プロセスに関与するインターロイキンやチトクロームP450 (CYP) およびエポキシドヒドロラーゼ (EH) が注目されている。

CYPとEHは多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 代謝に関与する。この代謝経路は3つあり、シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路とリポキシゲナーゼ (LOX) 経路では主に炎症性代謝物を生成する。一方、CYP経路ではエポキシ脂肪酸 (EpFA) を生成し、さらに可溶性EH (sEH) で分解しジヒドロキシ脂肪酸 (Diol) を生成する。EpFAは強力な抗炎症作用を有し、Diolは炎症性作用を持つことがわかっている。動物モデルの研究では、sEHを阻害してEpFA濃度が増加すると炎症反応を抑制するとの報告がある。さらに胎盤には高濃度のCYPが存在し、CYP経路でのアラキドン酸代謝が胎児の発育に影響するとの報告がある。しかしEpFA・Diolと出生体重との関連は未解明であった。そこで、本研究で申請者は、浜松母と子の出生コホート研究で得られた臍帯血を分析して、臍帯血中のEpFA代謝と出生体重との関連を明らかにすることを目的として解析を実施した。

本研究ではコホート参加者から出生時の臍帯血サンプルが利用可能な200人のサブグループを選択し、さらに早産児および多胎児を除外した190人を対象者として、まず対象者の臍帯血中のPUFA・EpFA・Diolおよびインターロイキンの濃度を定量化し、出生体重との相関関係を検討した。また、Appropriate for Gestational Age (AGA) 群とSmall for Gestational Age (SGA) 群に分けた群間比較を実施した。その結果、AGA群とSGA群の群間差解析で、Diolのうちリノール酸由来のジヒドロキシオクタデセン酸 (diHOME) 濃度で有意差を認めた。また、産科的要因である在胎週数、母親の身長、児の性別、出産歴、分娩方法を調整した後の重回帰分析では、出生体重とリノール酸濃度に有意な負の相関を認め、さらに出生体重とリノール酸由来のdiHOME、9、10-diHOME、12、13-diHOMEに有意な負の相関を認めた。これらの結果は、リノール酸およびdiHOMEが胎児の成長に影響を及ぼす可能性、さらにはPUFA代謝に関与するCYPおよびsEHも出生体重に影響を及ぼす可能性を示唆している。

本研究の結果はサンプル数が少なく、特に低出生体重児とSGA児が少なかったこと、CYPおよびsEHの活性の解析や母体のサンプルの解析を行っていないなどのいくつかの限界があるものの、出生体重と臍帯血中のEpFA代謝の関連性を示した初めての報告である。そして、この臍帯血中のリノール酸とdiHOME濃度が胎児の子宮内発育不全を反映する可能性の発見は、妊娠中の母体内での炎症反応と胎児の発育の関連性に対する新たな知見を与えるもので、低出生体重を未然に予防する介入技法の開発に道を開くなど意義は大きく、当研究科の学位授与に値すると考えられる。