



Title	Interleukin-23 levels in umbilical cord blood are associated with neurodevelopmental trajectories in infancy
Author(s)	浅香, 真知子
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/98689
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 (浅 香 真 知 子)	
論文題名	Interleukin-23 levels in umbilical cord blood are associated with neurodevelopmental trajectories in infancy (臍帯血中インターロイキン23濃度は幼児期の神経発達軌跡と関連する)
論文内容の要旨	
<p>〔 目 的 〕</p> <p>神経発達症（NDDs）とは、小児期早期に発症し緩徐な経過をたどる精神神経疾患の一群である。NDDsに属する疾患はそれぞれ多様な表現型を示すため、原因の特定には至っていない。一方、NDDsには中枢神経系の成熟遅延が共通してみられ、診断横断的な中間表現型であると指摘されてきた。この理解を踏まえたNishimuraら（2016）は、一般人口を反映した出生コホートを利用して、乳幼児期の中枢神経系の成熟を反映する神経発達軌跡を個人レベルでとらえ、それを統計学的手法によりクラス分けして、成熟遅延を示すクラスを含む5つの軌跡クラスを同定することに成功した。</p> <p>近年、NDDsの病態生理として、胎盤内免疫反応と胎児脳の成熟に注目が集まっている。そこで本研究では、NDDsの病態生理と神経発達軌跡クラスとの関連探索を目的に、胎盤内免疫反応を反映する臍帯中サイトカイン濃度と神経発達軌跡との関連を、出生コホートにおいて検討することとした。</p> <p>〔 方法ならびに成績 〕</p> <p>対象は、浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）に参加し、臍帯血サイトカインの分析が可能、かつ、2歳までの神経発達軌跡クラスの特特定が可能で656例である。臍帯血は児娩出後の胎盤静脈より採取し、室温で静置後血清として凍結保管した。この血清検体を利用して、31種類のサイトカイン、ケモカイン濃度を計測した（IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17, IL-23, IFN-γ, TNF-α, TNF-β, Eotaxin, CCL-2, CCL-3, GROα, I-309, IP-10, RANTES, TARC, ANG-2, FGF, HGF, PDGF, TIMP-1, TIMP2, VEGF）。外れ値（>0.39SD）を除外し、対数変換後に標準化してZ値に変換した。Nishimuraら（2016）で得られた情報を利用して、すべての児の2歳までの神経発達軌跡クラスをhigh normal (11.5%)、normal (49.2%)、low normal (21.2%)、delayed (14.1%)、markedly delayed (4.0%) の5つのクラスのいずれかに振り分けた。共変量として、児の性別・出生体重・在胎週数、父母の年齢・教育年数、分娩様式に関する情報を収集し、解析モデルに投入した。解析では多項ロジスティック回帰分析を用いてNormalクラスを基準に各神経発達軌跡クラスのオッズ比を計算した。欠損値は多重代入法により補完した。</p>	

神経発達軌跡クラスとサイトカイン濃度の個別の関連において、31種のうちIL-23, CCL-2, TARC, HGFに有意な関連が見られたため、4つを同時に投入して解析した。その結果、IL-23がmarkedly delayed class (odds ratio = 0.44; 95% confidence interval: 0.26-0.73)で有意な関連をみとめた。この関連は、多重代入法を用いない感度分析においても確認された。

〔 総括 〕

臍帯血中IL-23濃度が1SD増えると、乳幼児期の神経発達遅延がもっとも顕著なクラス (markedly delayed class) に属するリスクが0.44倍になった。すなわち、臍帯血中IL-23濃度の低下は乳幼児期の神経発達の遅延をもたらした。

先行研究によれば、ヒトの胎生において、胎盤の合胞体栄養膜に発現するToll様受容体 (TLR) が刺激されると、樹状細胞およびマクロファージによってIL-23が産生される。またIL-23は、IL-17の発現の促進を通じて (IL-17 pathway) , 神経発達に対して保護的な役割を発揮することが知られている。これらの知見および理解は、IL-23の低値が2歳までの神経発達遅延をもたらすという本研究の知見を支持した。

本研究により、一般人口の出生コホートにおいて臍帯血中IL-23濃度の低下と神経発達遅延が関連するとの結果を得た。また、IL-23が神経発達およびNDDs発症のメカニズムに関与する可能性のあることが指摘された。今後、IL-23の予測マーカーや治療ターゲットとしての可能性の探求、神経発達遅延クラスの病因論との関連探索を進めたい。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (浅 香 真 知 子)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	松崎 秀夫
	副 査	教 授	大溪 俊幸
	副 査	講 師	西村 倫子

論文審査の結果の要旨

学位論文は、胎生期の免疫異常を反映する臍帯血のサイトカイン濃度と、神経発達症の中間表現型と目される幼児期の神経発達軌跡の関連を調べたものである。

神経発達症とは、小児期早期に発症する精神神経疾患の一群である。中枢神経系の成熟遅延と、それを反映するさまざまな様態の神経発達遅延が共通してみられる一方、表現型は疾患ごとに異なり、多様である。NDDsに共通する病態生理の解明を目指す研究者は、多様性に富む表現型よりも、診断横断的な中間表現型としての神経発達遅延に注目すべきであると考えている。Nishimuraら（2016）は、一般人口を反映した出生コホートを利用して、乳幼児期の中枢神経系の成熟を反映する神経発達軌跡を5つのクラスに分類し、神経発達遅延を示す2つのクラス（約20%の児が含まれる）を見出した。ところで、近年、NDDsの病態生理における胎生期の炎症をはじめとする免疫異常の役割に注目が集まっている。NDDs症例において、免疫異常を反映するバイオマーカー所見や神経病理所見が見出されているからである。そこで本研究は、胎生期の炎症性バイオマーカーが幼児期の神経発達、とりわけ、神経発達遅延を示すクラスに振り分けられることと関連するか否かを検討した。

対象は、浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）に参加し、出生前から小児期までの追跡を受けている656名の小児である。対象者の出生直後の臍帯血血清を分注後、31種類のサイトカイン濃度を計測した。目的変数である神経発達（遅延）として、同じ対象者で行われたNishimuraら（2016）の結果をそのまま援用し、クラスに応じて値を振り分けた。得られたデータに対して、適切な統計学的処理を行ったのち、共変量を加えた多重ロジスティック回帰分析を行った。

結果では、最も顕著な遅延を示した神経発達軌跡クラス（markedly delayed class）とIL-23濃度との関連が示された。統計学的に有意なオッズ比 0.44は、臍帯血血清中IL-23濃度が1SD低下すると、幼児期の神経発達遅延が2倍生じやすい、と解釈された。先行研究において、炎症により胎盤の合体栄養膜に発現するToll様受容体（TLR）への刺激をトリガーとして樹状細胞およびマクロファージがIL-23を産生すること、IL-23はIL-17の発現の促進を通じて（IL-17 pathway）神経発達に対して保護的な役割を発揮すること、が知られている。これらの知見は、IL-23の低値が幼児期の神経発達遅延をもたらすという本研究の知見とよく符合する。この研究の成果は、NDDsの病態生理の理解に貢献するばかりではなく、臨床応用への可能性をも示唆する、価値のあるものである。

論文審査担当者は、本研究の背景、方法、結果、考察について詳細に質疑を行い、申請者はこれに適切に回答した。すなわち、申請者は本研究の実施にあたり、適切なりサーチクエスチョンを設定し、統計学的手法の選択を含む方法論を正しく採用し、限界も踏まえた妥当な解釈の提示に成功し、妥当な結論を導いた。とりわけ、解釈の難しい結果に対して、複数の立場から説明を与え、柔軟かつ合理的な説明を与えた点は評価に値する。

以上をふまえて、本研究の成果は博士（小児発達学）の学位授与に値すると判断する。