

氏 名	三 瀬 裕 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1955 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	The relationship between maternal plasma leptin levels and fetal growth restriction (母体血中レプチン濃度と胎児発育制限の関連)

論文調査委員 (主 査) 教 授 小 川 修 教 授 中 尾 一 和 教 授 瀬 原 淳 子

論 文 内 容 の 要 旨

妊娠中の母体では食後高血糖，空腹時低血糖，高脂質血症など胎児の発育に適した代謝の変化を起こすことが知られており，その調節には主に胎盤由来のホルモンが関与している。ところが，胎児の発育は母体の基礎疾患や妊娠高血圧症候群など妊娠中の合併症，栄養摂取の異常などによりしばしば障害され，子宮内発育制限が生じる。特に本邦では，低出生体重児の割合が急速に増加しており，多胎や早産を除いた単胎の正期産児においても平均出生体重が低下している。低出生体重児は，中枢神経障害や呼吸障害など種々の後遺症を残す危険性があるほか，成長後にメタボリック症候群となって高血圧，糖尿病などを合併するハイリスク群となることなど多様な問題を抱えている。従って，胎生期の発育調節にかかわるホルモン動態を解明し，発育障害を改善するための方策を確立することが望まれる。

本来脂肪細胞から産生されるアディポサイトカインの一つであるレプチンは，ヒト妊娠中には胎盤からも産生されている。そのため妊娠女性の血中レプチン濃度は妊娠中期および末期に非妊娠時の2～5倍に増加している。特に妊娠高血圧症候群の妊婦では胎盤からのレプチン産生が亢進し，母体血中レプチン濃度が著しく増加するが，胎盤娩出後には速やかに正常非妊婦の値に復帰する。このレプチン産生の増加には胎盤における低酸素状態が関与している可能性が明らかとなっている。

本研究では，母体血中のレプチンと胎児発育との関連を解明するために，胎児の正常発育ないしは発育制限を示す母体の妊娠末期血中レプチン濃度を測定した。妊娠高血圧症候群を合併しない正常発育新生児（出生体重で appropriate for gestational age : AGA 児）87例と子宮内発育制限児（出生体重で small for gestational age : SGA 児）11例の比較においても，また妊娠高血圧症候群を合併した正常発育新生児（AGA 児）25例と子宮内発育制限児（SGA 児）15例の比較においても，妊娠末期の母体血中レプチン濃度は子宮内発育制限児の母体で有意に高値を示していた。また，上記全症例を対象としたステップワイズ回帰分析では，母体血中レプチン濃度は母体BMI，母体血圧と正の相関，胎児発育と負の相関を認めた（標準回帰係数はそれぞれ0.225，0.285，-0.269でいずれも $p < 0.005$ ）。また，妊娠高血圧症候群を合併しない症例のみの検討でも，母体血中レプチン濃度と胎児発育には負の相関を認めた（標準回帰係数は-0.324， $p < 0.005$ ）。以上の結果は母体血中のレプチン濃度の上昇が，妊娠高血圧症候群の発症の有無にかかわらず，胎児発育制限発症機序と何らかの因果関係を有していることを示唆している。

一方，血中レプチンの一部はいくつかの結合蛋白と結合して循環していることが知られている。肥満者など，高レプチン血症を呈する患者では非結合型のレプチンが増加することが判明しているが，正常妊娠経過中には非結合型の比率は増加しない。本研究では，胎児発育制限を合併する妊娠高血圧症候群症例で高レプチン血症を呈する母体血漿をゲルろ過法によって分析し，非結合型のレプチンが増加していることを示している。血漿中蛋白との非結合型のレプチンがどのような作用を有するか今後の検討課題であるが，胎児発育制限を合併する妊娠高血圧症候群症例の高レプチン血症が正常妊娠中の生理的な血中レプチンの増加とは異なった機序により増加していることが示唆される。

本研究により，母体血中に増加するレプチンは妊娠高血圧症候群や胎児発育制限など母児の病態を反映する重要なホルモ

ンであることが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究では、レプチンの妊娠中における母体血中濃度の変化に着目し、特に妊娠高血圧症候群の妊婦、胎児発育制限を合併した妊婦での血中レプチン濃度を検討した。妊娠高血圧症候群を合併しない正常発育新生児87例と子宮内発育制限児11例の比較においても、また妊娠高血圧症候群を合併した正常発育新生児25例と子宮内発育制限児15例の比較においても、分娩前の母体血中レプチン濃度は子宮内発育制限児の母体で有意に高値を示していた。また、母体血中レプチン濃度は母体BMI、母体血圧と正の関連、胎児発育と負の関連を認めた。また、妊娠高血圧症候群を合併しない症例のみの検討でも、母体血中レプチン濃度と胎児発育には負の関連を認めた。以上の結果は母体血中のレプチンの上昇が、胎児発育障害と何らかの因果関係を有していることを示唆している。

一方、レプチンは血中で何らかの結合蛋白と結合していることが知られているが、正常妊娠経過中の高レプチン血症では非結合型の比率は増加しない。本研究では、胎児発育障害を合併する妊娠高血圧症候群症例で母体血中に非結合型のレプチンが増加していることを示しており、正常妊娠中の生理的な血中レプチンの増加とは異なった機序により母体血中のレプチンが増加していることが示唆される。

以上の研究は、妊娠中の胎盤の機能調節、胎児の発育調節におけるレプチンの関与の解明に貢献し、周産期医学の進歩に寄与するところが多い。従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成20年3月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。