

K1-3-6 授乳期の体重増加率と成長後の脂肪肝発症リスクの関係—胎生期低栄養マウスモデルによる検討—

浜松医大

村松慧子, 幸村友季子, 山崎香織, 長橋ことみ, 古田直美, 内田季之, 谷口千津子, 鈴木一有, 杉原一廣, 伊東宏晃, 金山尚裕

【目的】近年、疫学研究により低出生体重児が出生後急速に catch-up するとメタボリックシンドローム (MS) 発症のハイリスクとなると報告されている。また、MS の肝臓における表現型である非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が注目されている。胎児発育不全は小児期の NAFLD 発症のハイリスクであるという報告もあるが、その機序は未だ十分に解明されていない。我々は低出生体重児が特定の発育パターンを示した際に NAFLD 発症のリスク因子となるという仮説を想定し、母獣摂餌制限による胎生期低栄養マウスモデルを用いてその検証を試みた。【方法】施設内動物実験委員会承認の下、妊娠 C57BL/6 マウスを自由摂餌群 (A 群) と摂餌制限群 (B 群; 自由摂餌の 60% カロリー) に分けた。9~17 週齢に達した仔に高脂肪餌 (脂肪含有率 60%) を与えた。発育の指標として授乳期体重増加率の Z スコアを用いた。17 週齢に肝臓と血清を採取し、組織学的所見や脂肪酸合成酵素、肝障害マーカーの遺伝子発現を比較、検討した。【成績】17 週齢における B 群の平均肝重量 (2.40 ± 0.56 [SD] g) は A 群 (2.09 ± 0.60 g) より 14.8% 有意に重かった ($p < 0.05$)。さらに B 群の肝細胞は A 群に比べ腫大し NAFLD 様像を呈していた。脂肪酸合成酵素の 1 つである SCD の遺伝子発現は B 群でより亢進していた。更に B 群では授乳期の体重増加率の Z スコアと 17 週齢の肝重量の Z スコアが有意に正の相関を示した ($r = 0.51$, $p < 0.05$)。授乳期の良好な発育は NAFLD 増悪のリスク因子である可能性が示唆された。【結論】低出生体重児において授乳期に良好な発育パターンを示したものが、成長後に脂肪肝とりわけ NAFLD 様の病態を呈するハイリスクとなることが明らかとなった。

K1-3-7 胎児骨系統疾患の診断に有用な 3 次元ヘリカル CT による胎児被ばく線量の軽減に向けた取り組み: 全国調査による診断参考レベルの推定

兵庫医大¹, 北海道大², 青森県立中央病院³, 宮城県立こども病院⁴, 山形大⁵, 胎児医学研究所⁶, 東京マザークリニック⁷, 長良医療センター⁸, 山口県立総合医療センター⁹, 国立成育医療研究センター放射線科¹⁰
澤井英明¹, 山田崇弘², 佐藤秀平³, 室月 淳⁴, 堤 誠司⁵, 篠塚憲男⁶, 林 聡⁷, 高橋雄一郎⁸, 佐世正勝⁹, 宮崎 治¹⁰

【目的】3 次元胎児ヘリカル CT (胎児 CT) は骨系統疾患が疑われる胎児の出生前診断として近年汎用されつつある。診断精度が高い一方で、胎児に対する放射線の影響が危惧されるが、その被ばく線量については明確でなく、標準的な撮影条件も確立されていない。そこで胎児 CT を実施している施設に対して、被ばく線量の推定に有用な CTDIvol と DLP の調査を行い、国内の被ばく線量の診断参考レベルを推測し、被ばく線量の軽減に役立てることを目的とした。【方法】胎児 CT の施行経験のある 16 施設 20 プロトコル、125 例の検査データを対象とした。全ての検査を基に胎児 CT の CTDIvol, DLP 各々の 3/4 値, 最大, 最小, 1/4 値, 中央値を求めた。また個々のプロトコル別の CTDI vol, DLP の各中央値を施設ごとに比較した。また 3 回以上の検査経験がある施設は経時的な CTDI vol の線量設定の推移を調べた。【成績】各々の 3/4 値, 最大, 最小, 1/4 値, 中央値は CTDIvol (mGy): 11.3, 23.1, 2.1, 3.7, 7.7, DLP (mGycm): 382.6, 1025, 69.0, 122.3, 276。プロトコル別の比較では最大値は最小値の 10 倍の開きを認めた。経時的な推移は 12 施設のうち半数の 6 施設は施行期間の間で線量設定の軽減が行われていた。【結論】本邦の診断参考レベルは CTDIvol 11.3 mGy, DLP 382.6 mGycm と判明した。胎児 CT は現在臨床導入から日が浅く、実施経験が少ない施設では、詳細画像を得るために高めの条件設定がされていると推測される。診断可能な画質を維持を前提に、これらのデータを参考に、被ばく線量は CTDIvol の最低レベルの 2.1~3.7 mGy をひとつの目標として、各施設が線量管理を行い、全国的な胎児 CT 線量低減を遂行すべきと思われた。

K1-3-8 胎児発育異常症例に認められる複数ゲノム領域の系統的 DNA メチル化異常は、未知の領域特異的 DNA メチル化制御機構の破綻を示唆する

国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部¹, 北里大臨床遺伝医学², 東京女子医大³
佐々木かりん¹, 高田史男², 橋本和法³, 松井英雄³, 秦健一郎³

【目的】染色体構造異常は、胎児発育異常や先天奇形の原因となり得るが、近年、エピジェネティックな因子の関与も明らかになりつつある。本研究では、未知の病態同定を目的とし、様々な胎児発育異常症例の染色体構造と DNA メチル化状態の網羅的な解析を行った。【方法】胎児発育異常を伴う先天奇形症候群 14 症例に対し、DNA マイクロアレイ技術を用いた網羅的 DNA メチル化定量解析と、一塩基多型アレイによる染色体構造解析を行った。染色体構造異常 (多様性) が見つかった症例では、両親の解析も行い、変異 (多様性) 領域の親由来も同定した。以上の解析は、各施設の倫理委員会の承認と、提供者への説明と同意取得を行って進めた。【成績】解析を行った 14 症例中 3 例に、インプリンティング遺伝子制御領域の DNA メチル化異常を認めた。そのうち 1 例は、染色体異常 (片親性ダイソミー) に伴う DNA メチル化異常と確定診断できた。残りの 2 例は、DNA メチル化異常領域に明らかな片親性ダイソミーや欠失等の染色体構造異常を伴わず、エピジェネティックな変異のみを認めた。特にそのうちの 1 例は、複数の染色体にわたり、インプリンティング遺伝子制御領域のみが系統的に低メチル化状態を呈するという特異な表現型を呈した。【結論】網羅的定量的な解析により、複数の染色体領域にわたり系統的な DNA メチル化異常を呈する症例を同定した。正常な発生分化のみならず、がん化や再生医療の幹細胞樹立・分化等においても、系統的な DNA メチル化異常を示唆するエピソードが重要であるが、その分子メカニズムは不明である。本症例の詳細な解析から、領域特異的な DNA メチル化制御機構に関する新たな知見が期待される。