

出生前ステロイド治療による胎仔心臓の機能と遺伝子発現の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-03-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 熊谷, 祐作, 齋藤, 昌利, 臼田, 治夫, 濱田, 裕貴, 埴田, 卓司, 渡邊, 真平, 佐藤, 信一, 池田, 秀之, 高橋, 司, 高橋, 友貴, Fee, L. Erin, 八重樫, 伸生, Matthew, W. Kemp メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003983

第 10 回日本 DOHaD 学会

<優秀演題賞候補 2>

出生前ステロイド治療による胎仔心臓の機能と遺伝子発現の解析

1: 東北大学病院周産母子センター 2: 西オーストラリア大学産婦人科

熊谷 祐作 1

齋藤 昌利 1,2、白田 治夫 1,2、濱田 裕貴 1、埴田 卓司 1、渡邊 真平 1、佐藤 信一 1、池田 秀之 1、高橋 司 1,2、高橋 友貴 1,2、Erin L. Fee2、八重樫 伸生 1、Kemp W. Matthew1,2

【目的】

出生前ステロイド (ACS) 治療とは早産が予期される胎児の救命のために母体へ糖質コルチコイドを投与するものだが、本治療の投与量や投与経路の改良は 50 年間なされず、かつ本治療により児の心筋障害が引き起こされるという報告がある。我々は ACS 治療の最適化のため胎仔へ一定濃度に保たれた低濃度の ACS 暴露が可能なモデルを作成し、その低濃度暴露が胎仔肺成熟を促すことを報告した。本研究は低濃度の ACS 暴露と従来の筋注による ACS 暴露の胎仔心機能並びに心筋遺伝子発現変化への影響を解析した。

【方法】

単胎の日齢 114 の妊娠ヒツジ (満期=日齢 148) に対し、i) 母獣への生食筋注群(control D7 群; n=6)、ii) 欧米での一般的な治療と同等である、Celestone Chronodose® (ベタメタゾンリン酸エステル (Beta-P) ・ ベタメタゾン酢酸エステルナトリウムの合剤) 0.25mg/kg を母獣へ 24 時間毎に 2 回筋注した従来治療群(臨床治療 D7 群; n=6)、iii) 母獣へ Beta-P を少量急速静注し、0.144 mg/kg/36h を持続静注して 36 時間胎仔の血中濃度を約 2 ng/ml に調節した群(Beta-P 静注 D7 群; n=6) という 3 群に分けた。ACS 投与後に経腹的に胎仔心機能 (心室拡張機能、前負荷、後負荷所見を評価する 5 項目) を測定した。治療開始から 7 日後の胎仔心筋を採取し、心筋肥大に関わる遺伝子の遺伝子発現変化を調べた。また Beta-P 静注 D7 群と同様の治療を行い、心筋採取を治療開始から 2 日目に早めた群 (Beta-P D2 群) を加えた 4 群に対し、遺伝子発現変化に関してマイクロアレイを施行した。Dunnett test で $p < 0.05$ を有意な変化とした。

【結果】

臨床治療 D7 群の心室拡張機能を評価する 2 項目は生食群のそれらに比べ有意に低かった。臨床治療 D7 群で MHC- β と GADD45 γ が有意に発現上昇し (それぞれ $p=0.003$ 、 0.01)、PPAR γ は有意に発現低下した ($p=0.03$)。マイクロアレイでは control D7 群に対し臨床治療 D7 群で 25、Beta-P 静注 D2 群で 2365、Beta-P 静注 D7 群で 1 の有意な遺伝子発現変化を認めた。

【考察】

臨床治療群では胎仔心機能評価において弛緩障害パターンを呈し、心筋肥大に関わる遺伝子発現に異常を認めた。Beta-P 静注群 D7 群は心機能評価と遺伝子発現変化の両者において Control D7 群のそれらと比較し統計学的有意差を認めなかった。ACS 治療の最適化を検討することは児の心臓への悪影響を減弱させる可能性を示唆することができた。