

論 文 内 容 要 旨

題目 Serum biotin level during pregnancy is associated with fetal growth and preterm delivery

(妊娠中の血清ビオチン濃度は胎児の成長と早産に関連する)

著者 Yuko Ichihara, Kenichi Suga, Maika Fukui, Naoto Yonetani, Miki Shono, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami
令和2年発行 The Journal of Medical Investigation に
掲載予定

内容要旨

ビオチンは水溶性ビタミン(B7)であり、脂肪酸代謝、アミノ酸代謝、糖新生に関与する複数のカルボキシラーゼの補酵素として機能する。さらに、ビオチン化ヒストンはクロマチン濃縮や細胞分化、細胞増殖などのさまざまな生物学的メカニズムに関与しており、これらはすべて胚発生に重要である。ビオチンを欠乏させたマウス母体の胎児は子宮内発育遅延を呈するが、ヒトでは母体の境界型ビオチン欠乏と胎児発育との関連はまだ解明されていない。また、早産児は低い血清ビオチン濃度を示すことが知られているが、母体ビオチン欠乏と早産の関係は明らかにされていない。そこで、申請者は、母体ビオチン濃度と早産および胎児発育不全のリスクとの関連性について検討した。

2012年から2016年の間に徳島大学病院周産母子センターで分娩した女性を無作為に抽出し、妊娠中の母体血清と、正期産、早産、および胎児発育不全症例の臍帯血の血清ビオチン濃度を、ビオチン酵素結合免疫吸着アッセイキットを用いて分析した。本研究は徳島大学臨床研究倫理審査委員会にて承認を得て行われた。検体の採取に際しては書面にてインフォームドコンセントを得た。正期産群は妊娠37-41週に分娩に至り、母親の痩せや肥満はなく、母児ともに合併症のない群とした。早産群は妊娠37週未満で分娩に至り、母児ともに合併症のない群とした。Small-for-gestational-age(SGA)群は妊娠37-41週に分娩に至り、出生児の体重と身長がいずれも10パーセントイル以下の群とした。採血時期として、妊娠初期は14週未満、中期は14-27週、後期は28週以降と定義した。

正期産群20名、早産群35名、SGA群24名が本研究へ登録された。母体の血清ビオチン濃度は、妊娠初期から中期は低値で推移し、後期にかけて増加傾向

様式(8)

を示した。臍帯血のビオチン濃度は妊娠中の母体の血清ビオチン濃度よりも有意に高かった。妊娠女性の約半数がビオチン欠乏状態(100ng/L 未満)であることが明らかになった。正期産群、早産群、SGA 群いずれの妊娠中においても非妊娠女性と比較して血清ビオチン濃度が有意に低値であった。臍帯血ではビオチン濃度は妊娠期間と有意な正の相関を示し、妊娠中期の母体血清ビオチン濃度は出生児の在胎期間と弱い正の相関を示した。なお、SGA 群において、妊娠中期から後期にかけての母体血清ビオチン濃度は、正期産群と比較して増加しないことがわかった。

以上の結果から、妊娠中は非妊娠時と比較してビオチン欠乏状態にあることがわかった。さらに母体のビオチン欠乏が早産に関連している可能性や、SGA 群で妊娠中期から後期に母体血清ビオチン濃度が増加していないことから、ビオチン欠乏はヒトにおいても胎児の発育を抑制する可能性が示唆された。ただし、周産期におけるビオチンの役割を明らかにするには、動物実験を含むさらなる研究が必要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1451 号	氏名	市原 裕子
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 金山 博臣 副査 安井 敏之		

題目 Serum biotin level during pregnancy is associated with fetal growth and preterm delivery
(妊娠中の血清ビオチン濃度は胎児の成長と早産に関連する)

著者 Yuko Ichihara, Kenichi Suga, Maika Fukui, Naoto Yonetani, Miki Shono, Ryuji Nakagawa, Shoji Kagami
令和2年発行
The Journal of Medical Investigation 第67巻に掲載予定
(主任教授 香美祥二)

要旨 ビオチンは水溶性ビタミン(B7)であり、複数のカルボキシラーゼの補酵素として機能する。さらに、ビオチン化ヒストンは細胞分化、細胞増殖など生物学的メカニズムに関与し、これらはすべて胚発生に重要である。ビオチンを欠乏させたマウス母体の胎児は子宮内発育遅延を呈するが、ヒトでは胎児発育不全とビオチンの関連は解明されていない。また、早産児は低い血清ビオチン濃度を示すことが知られているが、母体ビオチン欠乏と早産の関係は明らかにされていない。

そこで、申請者は、母体ビオチン濃度と早産および胎児発育不全との関連性について検討した。2012年から2016年の間に徳島大学病院周産母子センターで分娩した女性を無作為に抽出し、妊娠中の母体血清と、正期産、早産、および胎児発育不全症例の臍帯血の血清ビオチン濃度を測定した。正期産群20名、早産群35名、正期産かつ出生児の体重と身長がともに標準の10パーセンタ

イル以下の Small-for-gestational-age (SGA) 群 24 名を対象とした。母体血清は妊娠初期、中期、後期に採取した。一方、健康な非妊娠女性 10 名を対照群とした。

得られた結果は以下の如くである。

- 1) 母体の血清ビオチン濃度は、妊娠初期から中期は低値で推移し、後期にかけて増加傾向を示した。正期産群、早産群、SGA 群いずれにおいても対照群と比較して血清ビオチン濃度が有意に低値であった。
- 2) 臍帯血のビオチン濃度は妊娠期間と有意な正の相関を示し、妊娠中期の母体血清ビオチン濃度は出生児の在胎期間と弱い正の相関を示した。
- 3) SGA 群において、妊娠中期から後期にかけての母体血清ビオチン濃度は、正期産群と比較して増加しなかった。

以上より、妊娠中は非妊娠時と比較してビオチン欠乏状態にあることが明らかとなった。また、母体のビオチン欠乏が早産に関連している可能性や、ヒトにおいてもビオチン欠乏により胎児の発育が抑制される可能性が示唆された。

本研究の成果は、早産や胎児発育不全の予防ならびに新生児予後の向上に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。