

## 2.分娩時の胎児管理に関する研究

### ④ 仮死分娩による脳発達障害 の発生機構に関する研究

国立精神衛生研究所

成瀬 浩 永山 素男

#### 研究目的

われわれは、昨年迄の研究により、実験的仮死分娩ラットを用いて、胎児が未熟あるいは低栄養の状態において、仮死低酸素状態に直面すると、脳発達障害がおこりやすいことを見出した。即ち未熟胎児脳あるいは低栄養胎児脳は、低酸素状態に対する抵抗性が減弱していることを知った。そしてこの抵抗性の減弱の、代謝的背景を知るために、周産期のラット脳代謝を、 $^{14}\text{C}$ -グルコース(U)を用いて分析した。

その結果、未熟胎児脳あるいは低栄養胎児脳において、出産直後に、脳内グルコースの濃度は、特に正常に比して低下してないにも拘らず、解糖系活性が低下し、脳ATP量も生後一定時間、正常よりも低いことを見出した。つまりグルコースの量は正常でも、それを利用する機構の障害があることが想定された。

この結果、かような未熟あるいは低栄養の動物脳で、エネルギー代謝の低下を正常にもどすためには、グルコースを与えることは、極めて効率の悪い方法であると考えられ、グルコースよりも、より効率よく、このような状態の脳において利用されるものを探ることが必要であるという結論に達した。

最近の研究により、幼弱動物脳では、ケトン体酢酸が、むしろグルコースよりも、よりよく利用されているという報告があるので、今回はケトン体が、周産期動物でどのように利用されるか、未熟あるいは低栄養動物でも正常と同様に利用されるか、更には仮死状態時でも、その利用の障害はないか否かを検討した。これは将来、ケトン体が臨床的に利用されるか否かに関する一つの基

礎資料とすることを目的としている研究である。

#### 研究方法

昨年度の報告と同様に、ウィスター今道系ラットを用い、正常仮死群とその対照群、早産仮死群とその対照群、低蛋白仮死群とその対照群とに分けた。正常仮死群とは自然分娩に入り、第1仔が生れた後に胎児をとり出し、低酸素状態に暴露したものであり、対照群は無処理の自然出産動物である。早産仮死群は、自然分娩に入る数時間前に胎児を取り出して、低酸素に直面させたものであり、対照群は胎児を取り出して、直ちに呼吸せしめたものである。低蛋白仮死群は、妊娠ラットを妊娠8日目より90%蛋白食を与え、第1仔が自然分娩した後に、他の胎児をとり出し、低酸素状態に直面せしめたものである。対照群は、低蛋白食で飼育され、自然に分娩したものである。仮死時間は今回は全て10分間とした。

これらの3群の動物を用いて、今回は呼吸開始後5~10分目に、 $^{14}\text{C}$ -3- $\beta$ - $^3\text{H}$ -ヒドロキシン酪酸か $^{14}\text{C}$ -乳酸を、5 $\mu\text{c}$ 各新生仔の腹腔内に注射し、注射後正確に15分目で、液体窒素により動物を固定した。脳が完全に凍結した状態のまま取り出して、過塩素酸により除蛋白し、抽出液を、著者の考案した方法で、グルコース、乳酸、グルタミン酸、グルタミン、コハク酸、アスパラギン酸等に分けた後、酵素法により定量した。但し今回はコハク酸とアスパラギン酸に関しては、脳 $^{14}\text{C}$ 蛋白あたりの量が一定しているのので、定量を行わず、 $^{14}\text{C}$ 蛋白質脳あたりのカウントを示した。他に、放射能(d.p.m)を、物質量( $\mu\text{mole}$ )で割り、比放射能を求めた。

## 研究結果

第一表に3-ヒドロキソ酪酸- $^{14}\text{C}$  ( $^{14}\text{C}$ -3-OH-酪酸と略)  $5\mu\text{c}$  を投与時、第二表に比較として $^{14}\text{C}$ -乳酸 $5\mu\text{c}$ を投与時の、脳内乳酸、グルタミン酸、グルタミン、コハク酸、アスパラギン酸の比放射能を示した。いずれも5匹の平均値を示した。

$^{14}\text{C}$ -グルコース $5\mu\text{c}$ を腹腔内注射により投与した場合、既報の如く、正常動物において、同じ時期で、グルコース200,000、乳酸35,000、グルタミン酸2,500、グルタミン3,000であり、コハク酸への取り込みはごく少い。

3-OH酪酸の場合、アセチル-Co-Aのレベルで呼吸系に入るために、グルコースには放射能は入らず、乳酸へはオキサロ酢酸あるいはリンゴ酸を経由して取り込まれるので、ごくわずかの放射能がみられるのみである。

ただグルタミン酸には、正常で $32,000\text{d.p.m}/\mu\text{moles}$ とかなりの取り込みが見られ、コハク酸にも $730\text{d.p.m}/\text{mg}$ 蛋白と取り込まれている。コハク酸は、約 $10\text{m}\mu\text{moles}/\text{mg}$ 蛋白であるから約 $70,000\text{d.p.m}/\mu\text{moles}$ となりかなりの取り込みがあることになる。アスパラギン酸にも取り込みが多いことから、3-OH酪酸は、新生仔脳に於て、活発に呼吸系に取り込まれていることがわかり、エネルギー代謝源となることが予想される。しかし、仮死群で、コハク酸への取り込みが、対照に比し著明に低下し、早産仮死群で、グルタミン酸への取り込みも、対照に比しかなり低下していることから、仮死に暴露された場合に、この物質の消費も障害されるものと考えられる。

一方乳酸の場合には、乳酸にはかなり放射能が取り込まれるが、グルタミン酸、アスパラギン酸には、比較的少い。しかしグルコース- $^{14}\text{C}$ の場合、乳酸:グルタミン酸の比放射能比は、14対1なのに比べると、乳酸- $^{14}\text{C}$ の場合、7対1であり、やや効率がよいかの如くみられる。乳酸も、このように、脳の代謝の基質となりうるのであるが、しかしむしろ早産・低蛋白対照群で正常より増加しており、膜の問題等も考えられ、かなり複雑な現象を伴う様であり、このデータのみ

では、あまり今後の実験計画の役に立ち難い。仮死群で、著しく取り込みが落下しているかに見えるが、これはむしろ乳酸量がふえた為と解釈しうる。

## 考察

ケトン体として、アセト酢酸及び3-OH酪酸に関しては、幼弱動物脳で、むしろグルコースよりも活発に代謝されうる可能を示唆した論文が多いが、われわれは、出生直後の新生仔脳において、極めて活発に代謝されていることを証明した。同じ $5\mu\text{c}$ の $^{14}\text{C}$ -グルコースの場合よりも、グルタミン酸、コハク酸への取り込みははるかに多量である。

ただ仮死群で、グルタミン酸等への取り込みが低下することから、やはり低酸素により利用率の低下のあることは避けられない。しかし、昨年の報告にのべたように、低酸素状態への抵抗性の減弱した動物では、グルコースがあっても、その利用が極端に低下している状態に対して、第1表で明らかなように、3-OH酪酸では、早産・低蛋白群で、著明な $^{14}\text{C}$ の取り込みの低下はみられていない。ただコハク酸で、多少正常よりも低い取り込みであるが、これもグルコースを用いた時程著明ではない。

今回の実験では、トレーサーとして3-OH酪酸を用いたのみであるが、多量の同物質を与えることにより、エネルギー代謝基質として、十分に利用されうることを示唆しているものと思われる。今後更に詳細な分析が必要であり、更にアセトアセテート、酢酸などを用いた同様の実験も必要であろう。

## 要約

低酸素状態への抵抗性の減弱した、早産胎児あるいは低栄養胎児脳において、グルコース以外に、幼弱脳のエネルギー源となる可能性のあるケトン体の代謝について分析した。

今回は3-ヒドロキソ酪酸を用い、出生直後の脳で、活発に代謝されることを見出し、更に早産・低蛋白群の脳でも、正常とあまり差のない活発な代謝が証明された。

このことから、今後低酸素状態に抵抗性が減弱している場合に、ケトン体を治療に利用しうる可能性の検討が必要となったと考えられる。

表 1  $^{14}\text{C}$ -3-OH-酪酸よりの脳内物質への放射能取り込み。(比放射能)

	乳 酸*	グルタミン酸*	グルタミン*	コハク酸**	アスパラギン酸**
正 常 群	540	32000	1200	730	8170
正常仮死群	300	43400	640	400	8120
早産対照群	400	40700	680	400	6500
早産仮死群	200	27500	320	320	6550
低蛋白対照群	250	27000	780	430	3800

$^{14}\text{C}$ -3-OH-酪酸 5 $\mu\text{c}$ /動物 腹腔内注射後15分の値

\* d.p.m./ $\mu$  moles

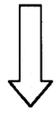
\*\* d.p.m./ $\mu\text{g}$  脳蛋白質

表 2  $^{14}\text{C}$ -乳酸よりの脳内物質への放射能取り込み。(比放射能)

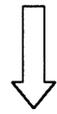
	乳 酸*	グルタミン酸*	グルタミン*	コハク酸**	アスパラギン酸**
正 常 群	36450	5600	800	240	650
正常仮死群	39400	3100	300	90	450
早産対照群	60000	10000	900	370	1600
早産仮死群	40500	3000	200	100	500
低蛋白対照表	66000	10600	1800	250	1300

第1表と同条件 但し $^{14}\text{C}$ -乳酸を使用

\*, \*\* 第1表と同様。



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 研究目的

われわれは、昨年迄の研究により、実験的仮死分娩ラットを用いて、胎児が未熟あるいは低栄養の状態において、仮死低酸素状態に直面すると、脳発達障害が  
おこりやすいことを見出した。即ち未熟胎児脳あるいは低栄養胎児脳は、低酸素状態に対する抵抗性が減弱していることを知った。そしてこの抵抗性の減弱の、代謝的背景を知るために、周産期のラット脳代謝を、<sup>14</sup>C-グルコース(U)を用いて分解した。