

# 分娩時の胎児管理に関する研究

## 実験的仮死分娩による脳発達障害

国立精神衛生研究所

成瀬 浩 永山 素男

小松 せつ

### 序 言

仮死分娩、即ち分娩時の低酸素状態により、脳発達障害がおこり、精神薄弱・脳性麻痺などの症状を呈することは古くから知られていたが、その障害の発生機序は明らかでない。われわれは脳発達障害の研究の一部として、ラットにおいて、実験的仮死分娩による脳障害を発生せしめることに成功し、その動物の脳を用いて、仮死分娩による脳障害の発生機序を研究した。この研究は、将来の分娩時低酸素状態による、脳発達障害の発生の予防・治療の基礎資料を得る目的で行なわれたものであり、3年間の研究中、この目的に係するものを、概括し報告する。

### 方法・対象

ウィスター今道系ラットを用いた。成熟群では、正常動物が妊娠し、第1仔が生れた直後に帝王切開を行い、子宮（胎児を含む）をとり出し、母体血行より完全に切断し、室温に一定時間放置する。その後子宮壁・羊膜をやぶり、胎児をとり出し、刺激を与え呼吸を開始させる。このようなものを「成熟仮死群」と称する。

早産群と称するものでは、分娩予定時間の数時間前に、帝王切開を行い、子宮をとり出し、一定時間室温に放置する。早産仮死群と言う。

低蛋白群と称するのは、妊娠6～7日目より、9%低蛋白質食餌で飼育し、第1仔が生れたあとで、成熟群と同様に処理したもので、仮死に直面したものを、低蛋白仮死群と言う。

この3群とも、子宮（双胎）の一部は、母体からとり出した後に、直ちに壁を切り、胎児をとり出し呼吸せしめている。これらの胎児は、各群で

対照群として扱っている。

これらの動物を成長せしめる。この際全ての動物は正常動物に養わせる。そしてこれらの動物の脳について、各種の生化学的分析を行なった。

$^{14}\text{C}$  - グルコースを用いて、われわれが先に報告した方法を用いて、解糖呼吸系代謝回転の分析を行い、 $^{14}\text{C}$  アミノ酸を用いて蛋白質代謝を分析した。更に脳高エネルギー磷酸として、脳ATPの分析を行った。また脳のケトン体利用についての研究のためには、 $^{14}\text{C}$ -3- $\alpha$ -H 酪酸を用いて、ケトン体が脳解糖呼吸にどのように取り込まれるかを分析した。

更に脳蛋白質合成系酵素の分析のためには、脳ホモジェネートより、ポストミトコードリアフラクションをとり出し、必要なco-factorを追加し、 $^{14}\text{C}$ -アミノ酸と共に、*in vitro*で蛋白質合成を行なわせた。さらに、これらの発達中の動物脳での、蛋白質合成の指令を伝達するメッセンジャーRNA (m-RNA)の分析を志し、脳よりポリゾームを取り出し、一方ラット肝pH 5分画、肝高速遠沈上清及び必要なCo-factorを加え、*in vitro*でポリペプチドを合成せしめた。そして、新しくつくられたポリペプチドを電気泳動で分析し、m-RNAの指令の変化を追究した。

### 結果および考察

実験的に分娩時に低酸素状態に直面させられた動物で、どのような代謝変化がおこるかについては既に報告したが、これをまとめると次の如くである。

成熟仮死群・早産仮死群では、生後3時間目以後は、脳内ATPは対照と同様となり、解糖呼吸

系代謝も、グルコース- $^{14}\text{C}$  のアミノ酸への取り込みも全く対照との間に有意差はない。つまり脳エネルギー代謝の変化は見出せなかった。

しかし  $^{14}\text{C}$ -アミノ酸の脳蛋白質への取り込み、蛋白質のハーフライフの分析により、蛋白質合成障害が存在することがわかった。つまり成熟仮死群では、低酸素状態が30分以下ならば、蛋白質への  $^{14}\text{C}$ -アミノ酸の取り込み、蛋白質ハーフライフが正常と差がないのだが、早産仮死群・低蛋白仮死群では、わづか10分間の低酸素状態で、生後3~30日の間で、著明な蛋白質の合成障害がみられることがわかった。即ち低酸素状態の脳の影響は、仮死の長さよりも、むしろ未熟とか低栄養という胎児側の条件に依存することが明らかになった。

そこで、われわれは、イ) 何故未熟あるいは低栄養が、低酸素への抵抗性を減弱せしめるか。

ロ) どのような機序により、分娩時の短時間の低酸素状態により、その後長期間蛋白質合成障害がのこるのか、という2点の分析を行なった。

イ) まず出生直後の脳ATP値を測定し、早産群及び低蛋白群において、成熟に比べて有意の減少があることを発見した。また  $^{14}\text{C}$ -グルコースを用いての、解糖中間物質等の分析を行い、早産・低蛋白群においては、グルコース量は充分にあり、脳の  $^{14}\text{C}$ -グルコースの取り込みも正常だが、グルコースから乳酸への代謝回転が著しく低下していることを見出した。殊に低蛋白群においては、乳酸のプールサイズの拡大もあり、解糖系およびそれに関連する系における代謝低下があることが示唆された。従って、このような解糖系の低下をもつ脳が低酸素状態に直面したときに、脳のホメオスタシスが崩壊するのであろうと推測される。

このような場合に、更にグルコースを余計投与しても、必ずしも脳のエネルギー生産には役立たないのではなからうか。グルコースが存在しても、それを利用する能力の低下であるとすれば、グルコース投与は意味が少い。そこで、グルコース以外に、幼児脳で著明に利用されることが知られている、ケトン体の利用程度を研究した。3-CH-酪酸- $^{14}\text{C}$ を腹腔内に注

射し、新生仔脳の乳酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン酸への  $^{14}\text{C}$  の取り込みを分析し、この物質からの  $^{14}\text{C}$  は、成熟動物と同様に、早産群、低蛋白群において活潑に利用されることがわかった。今後は、早産仮死群、あるいは低蛋白仮死群で、仮死状態でもケトン体の利用度が低下しないか否かをたしかめる必要があり、目下その検討を続行している。もし低酸素状態でもケトン体利用がみられるとすれば、グルコースを用いるよりもケトン体を用いる方がはるかに合理的と言えよう。この点、臨床的治療の基礎データとして重要なものである。

ロ) 蛋白質合成障害が、早産仮死群・低蛋白仮死群で生後3~30日の間に著明であることを見出しているが、この現象の発生メカニズムの分析の第一歩として、これらの仮死群動物脳より、蛋白質合成酵素系をとり出して分析を行った。生後3~21日の間で、脳蛋白質合成酵素系自体は、対照とほぼ同様の活性を示すことが判明した。

先にのべたごとく、脳ATP、エネルギー代謝にも目立つ異常はなく、蛋白質合成酵素自体の活性は保たれているのに、なぜ蛋白質合成低下が存在するのであろうか。この現象の一つ説明として、分娩時低酸素状態により、脳細胞においての、m-RNAの代謝に異常がおり、このために脳内での蛋白質合成の速度が低下するという可能性である。分娩時のわづか10分の低酸素により、その後長期間の蛋白質合成障害がおこるといふ現象の原因としては、m-RNAの異常が存在するという作業仮説をたて、この検討を行った。

脳ポリゾームは、最近の研究により、遊離型ポリゾームと膜結合型ポリゾームの2種あることがわかったので、われわれは各群の対照及び仮死群の動物の、1日~30日目の脳よりこの2種のポリゾームをとり出した。

このポリゾームを用いて、肝蛋白質合成系に命じて、各種のポリペプチドを合成せしめ、出来上ったポリペプチドを、電気泳動により分析して、発達とともに、m-RNAが変り、出来上

るペプチドも変化してくることを確認した。遊離型と膜結合型とによっても、やはり合成されるポリペプチドのパターンは変化してくることを見出した。

現在、仮死群の、各発達段階の動物脳のポリゾームについて分析を行っているが、この研究は尚継続中である。たゞ残念ながら現在迄の時点では、仮死群と対照群との間の明白な差異は見出せてはいない。従って目下はまだ、何故仮死分娩が、長い期間にわたる蛋白質合成障害をおこすかについては、まだその発生機序は明らかではない。この点を明らかにすることは、仮死分娩を経験してしまった新生児の治療法の開発にとって重要な資料となりうるのであり、今後尚継続する必要がある。

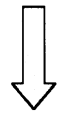
いづれにせよ、生後2~30日の発達時の脳で、蛋白質合成障害がみられたことは、極めて重要なことであり、この障害が脳障害の背景である可能性は極めて大きいのであり、今後この合成障害の発生メカニズムの研究、合成障害を回復させる研究が大切であろう。

#### 総 括

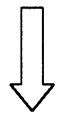
ラットにおいて、胎児の未熟性、あるいは低栄

養状態が、低酸素状態(分娩時)に対する抵抗性を著しく減弱させることを知り、その抵抗性の減弱という事柄の生化学的背景についての研究を行った。そして、未熟胎児脳あるいは低栄養胎児脳においては、分娩直後に測定した脳ATPが、正常より著しく低下していること、あるいはグルコースの利用(解糖系活性)が著しく低下していることを知り、これが低酸素への抵抗性の減弱の一つの原因であろうと推定した。この様な状態の脳に対し、グルコースの投与はあまり効果がないと考えうるので、ケトン体を利用出来ないか否かを分析している。少くとも未熟あるいは低蛋白の胎児脳においても、ケトン体は活潑に利用されることがわかり、更に治療として利用しうるか否かの問題につき検討を行っている。

次に、なぜ分娩時の10分間の低酸素により、その後長期間蛋白質合成障害が発生するのかその機序について分析した。蛋白合成酵素、あるいはそのCo-factorは正常であることがわかったので、現在脳メッセンジャーRNAの代謝障害が惹き起こされ、その為に蛋白質合成低下がおこるのではないかという作業仮説をたて、目下検討中である。



**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



## 序言

仮死分娩,即ち分娩時の低酸素状態により,脳発達障害がおこり,精神薄弱・脳性麻痺などの症状を呈することは古くから知られていたが,その障害の発生機序は明らかでない。われわれは脳発達障害の研究の一部として,ラットにおいて,実験的仮死分娩による脳障害を発生せしめることに成功し,その動物の脳を用いて,仮死分娩による脳障害の発生機序を研究した。この研究は,将来の分娩時低酸素状態による,脳発達障害の発生の予防・治療の基礎資料を得る目的で行なわれたものであり,3年間の研究中,この目的に関係するものを,概括し報告する。