

Fetal distress の対策に関する研究

Hypoxia およびカテコラミン系機能低下が脳の糖代謝に及ぼす影響

岡山大学医学部産科婦人科学教室

工藤尚文

研究目的

胎児・新生児期の低酸素症によって、最も危惧される合併症は脳性小児麻痺を中心とした中枢神経系の異常であろう。中枢神経系の障害を解明するには脳の解剖学的変化のみならず、生化学変化の解析も重要である。

なかでも痙攣発作を主徴とする中枢神経系の異常には、脳内カテコラミン系の機能低下や糖代謝系の異常が示唆されている現状である。

われわれは既にマウス新生仔低酸素症により、脳の解糖系の初発酵素である Hexokinase が減少し新生仔期に低値を持続すること、およびレセルピン投与によるカテコラミン系機能低下状態において IUGR や新生仔期の発育障害を認めることを報告した。

そこで今回はカテコラミン系機能低下状態における脳の糖代謝と低酸素状態におけるそれと比較検討した。

研究方法

カテコラミン系機能低下状態における脳代謝はマウス胎仔では実験困難であるため、代謝環境が比較的それに近いマウス新生仔を使用した。

ストロング A 系マウスに生後 1 日目より 10 日間レセルピン $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{day}$ を皮下注射しレセルピン投与群とし、生理的食塩水を同量 10 日間投与したものを対照群とした。

両群は同一母体により自然哺乳をさせ、生後日数の各時点において脳および血液の glucose, lactate 量を測定し、一部には腹腔内に glucose- $U-^{14}\text{C}$ を投与し、その利用率を測定した。

さらに生後 10 日目には脳組織内における諸酵素を測定した。

1. hexokinase (HK と省略)

2. glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH)
3. pyruvate kinase (PK)
4. phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)
5. uridinediphosphoglucose pyrophosphorylase (UDPG-PP)

研究結果

A. 経日約 glucose, lactate 量

1. 血糖値は生後 1~2 日目は低下するが、その後増加傾向を示し生後 5~6 日目には平衡に達した。レセルピン投与群では低血糖値が持続した。

2. 血液中乳酸量は生後日数とともに増加するが、レセルピン投与群では低値を示した。

3. 脳組織 glucose 量は両群ともに減少し、生後 10 日目には生下時の $1/5$ に減少した。

4. 脳組織の lactate 量には両群とも差はなく、経日的変動も小であった。

B. 解糖系酵素

1. 脳組織における HK は対照群では経日的に増加したが、レセルピン投与群では有意に低値を示した。

2. G-6-PDH は生後日数による変動も少なく、両群間に差は認められなかった。

3. PK は対照群に比し、レセルピン投与群は有意に低値を示した。

C. glucose- $U-^{14}\text{C}$ の投与実験

1. glucose 投与 60 分後の比較では、脳組織 glucose/血液中 glucose の比は対照群 0.40 であったが、レセルピン投与群では 0.20 であった。

2. 脳組織が産生した CO_2 /組織中の ^{14}C 由来

の全放射能活性の比を組織における好気性解糖能とすると、対照群 0.30 に対してレセルピン投与群は 0.11 であった。

考 按

脳の機能は酸素と glucose によって維持されていて、動物の体の中では脳は最も酸素消費速度の高い臓器であることは良く知られている事実である。脳の glucose, glycogen の貯蔵は非常に少ないため、glucose は絶えず血液循環によって供給されなければならない。したがって脳への血流が停止すると、それらは数分以内に消費されて不可逆性変化を招くといわれている。

脳の解糖系の初発酵素である hexokinase は他の臓器に比較して活発である必要性があり、その酵素活性は肝臓の 20 倍も高いといわれている。しかも hexokinase は生後日数と共に増加するべきものであるが、出生時の hypoxia の負荷によって、その増加は抑制され、さらに解糖機能も抑制された。

レセルピン投与によりカテコラミン系抑制実験では、胎仔・新生仔の発育障害を認め、その脳代謝への影響を検討したところ、hypoxia 負荷と

同様に hexokinase 活性の低下と解糖機能の抑制が認められた。

hexokinase は脳組織において glucose を磷酸化して、解糖系の入口を律速する酵素であり、この活性値の低下は脳における組織内 glucose の利用低下を意味している。

周産期の脳代謝障害は hexokinase の活性低下に起因する可能性が示唆され、周産期における hexokinase の動態の検討は重要な課題であろう。

要 約

マウス新生仔に Hypoxia を負荷すると脳組織内の hexokinase が新生仔期に減少した。脳での解糖能を放射性同位元素を用いて検討したところ脳組織の糖の取り込み能および好気性解糖系は抑制されていた。

さらにレセルピン投与によるカテコラミン系抑制状態においても、Hypoxia 負荷と同様に脳の hexokinase の減少と解糖機能の抑制が認められた。

脳組織において最も重要な酸素、糖質の不足は中枢神経系障害の可能性が強く、これらは Hexokinase の消長と密接に関連しているものと思われる。

図 1 Anoxia における臓器 Glucose 量

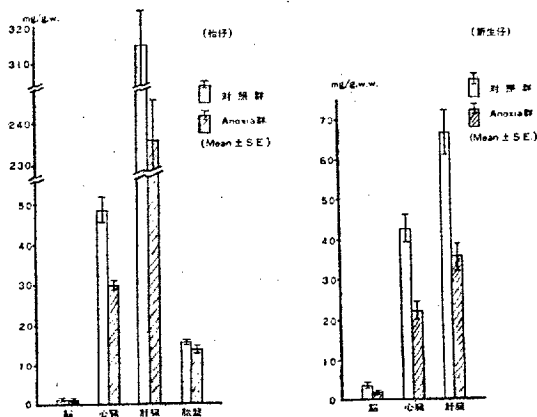


図2 Hexokinase activities after neonatal hypoxia

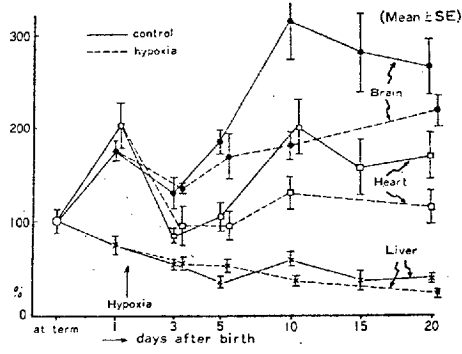
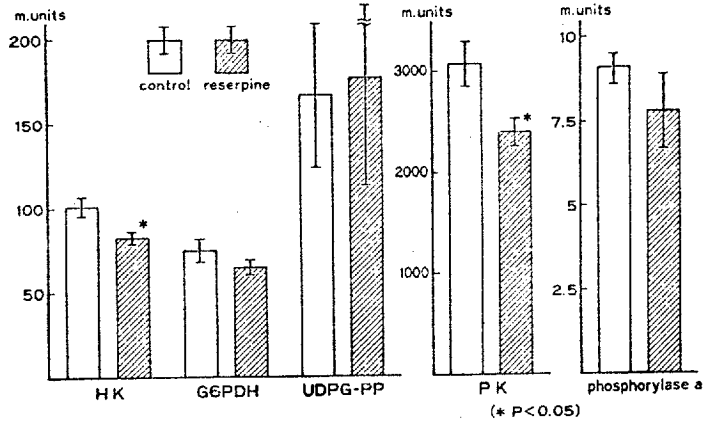
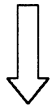


図3 新生仔（生後10日目）マウス脳における酵素活性 (m. units/mg protein, mean ± SE)





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



要約

マウス新生仔に Hypoxia を負荷すると脳組織内の hexokinase が新生仔期に減少した。脳での解糖能を放射性同位元素を用いて検討したところ脳組織の糖の取り込み能および好気性解糖系は抑制されていた。

さらにレセルピン投与によるカテコラミン系抑制状態においても, Hypoxia 負荷と同様に脳の hexokinase の減少と解糖機能の抑制が認められた。

脳組織において最も重要な酸素, 糖質の不足は中枢神経系障害の可能性が強く, これらは Hexokinase の消長と密接に関連しているものと思われる。