

母性フェニルケトン尿症における心奇形ならびに脳障害の発生機序に関する実験的研究

共同研究者

大浦敏明(大阪市立小児保健センター)

共同協力者

岡野善行, 周山逸人, 一色 玄(大阪市立大学小児科)

フェニルケトン尿症(PKU)の女性が妊娠すると、その胎児はPKUでないにも拘らず、子宮内発育不全、流産、知能障害、小頭症、先天奇形—特に心奇形を呈する事実が報告され、母性フェニルケトン尿症として注目されている。脳障害を来す機構は、脳内アミノ酸アンバランスによる蛋白合成障害、神経伝達物質の異常、脳脂質構成の異常などの仮説がある。しかし、心奇形については、未だ実験的研究は行なわれていない。今回、我々は、妊娠ラットにフェニルアラニン(Phe)を腹腔内負荷することにより作製した、母性フェニルケトン尿症のモデルを使い、その胎子の脳、肝、心臓などの蛋白合成能について、以下の方法を用いて検討した。

実験1. 全身オートラジオグラフィー：妊娠14、21日のS—D系ラットにL—Pheを2.16mmole/kg、対照群には5mlの生理食塩水を、腹腔内注射し、30分後、 ^{14}C —Urea (0.16 $\mu\text{Ci/g}$)、又は、 ^{14}C —leucine (0.05 $\mu\text{Ci/g}$)を尾静脈より注射した。更に30分後、エーテル麻醉下にて、ドライアイス—ヘキサンで凍結し、PMV—Cryomicrotome450により厚さ60 μm の切片を作成した。この切片の ^{14}C —Urea、又は、 ^{14}C —leucineの放射能をX線フィルム上にて感光し、その放射活性分布を目測した。その結果(Table1)、蛋白合成に関係しないUreaにおいては、生体内水分濃度に従って分布し、Phe負荷群と対照群の間に差はなかった。しかし、蛋白合成に関係し、必須アミノ酸であるleucineにおいては、負荷群の母鼠の脳と胎子の全身、特に脳の ^{14}C —leucineの取り込みが、対照群に比べて著明に低下し、胎子の心臓では軽度の低下を認めた。更に定量的に検討するため、次の実験を行なった。

実験2. ^{14}C —leucineの蛋白分画へのとり込み：妊娠15—17日のS—D系ラットに、L—Pheを2.16mmole/kg、対照群には5mlの生理食塩水を、腹

腔内注射し、30分後、 ^{14}C —leucine (0.04 μCi)を腹腔内注射し、更に60分後、エーテル麻醉下にて採血し、脳、肝、心臓を摘出した。脳・心臓は2倍の水、肝臓は5倍の水を加えて、ホモジネートした。上記のホモジネート及び血清に同量の10%トリクロル酢酸を加え、除蛋白し、2000 \times g、15分にて遠沈し、沈殿の蛋白分画と上清のアミノ酸分画に分けて、それぞれの ^{14}C —leucineの放射活性を、液体シンチレーションカウンターにて測定した。その結果(Table2)、蛋白分画では、胎子の肝について、負荷群が対照群の99.7%で、 ^{14}C —leucineの蛋白のとりこみはほとんど変わらなかったが、胎子の脳において、負荷群は対照群の44%になり、著明な ^{14}C —leucineのとりこみ阻害があった。胎子の心臓は、肝と脳の間値で73%であった。上清分画にも同様の傾向が見られた。

考案：母性フェニルケトン尿症で出産された胎児では、心奇形の出現率は脳障害程高頻度ではないが、母体の血中Phe濃度の高い程、出現率が高くなる事が報告されている。今回の実験からも母体の高Phe血症により、胎子の脳のアミノ酸のとり込みが阻害され、心臓においても脳程ではないが、阻害されていた。このような蛋白合成障害が心臓の器官形成期におこることが、心奇形の成因の一つと考えられる。

Table 1

**Autoradiographic findings of 21 days
pregnant rats**
(comparison between phenylalanine loading
and control rats)

	¹⁴ C-Leu		¹⁴ C-Urea	
	Phe	Saline	Phe	Saline
Fetus				
whole body		<		=
brain		<<		=
heart		≡		=
liver		=		=
Mother				
placenta		=		=
brain		<		=
heart		=		=
liver		=		=
muscle		>		=
bone marrow		=		=
intestine		=		=
lung		=		=
kidney		=		=
spleen		=		=

Table 2

**Radioactivity found in various organs of maternal and fetal
rats with or without phenylalanine loading**

	Radioactivity in the free amino acid fraction (dpm/g of wet weight)			Radioactivity in the protein fraction (dpm/mg of protein)		
	Control	Loaded	%	Control	Loaded	%
Maternal						
Serum	10176.54±1161.87	11559.05±694.25	113.6 (%)	1858.43	1882.17±39.99	101.3 (%)
Liver	14192.21±2183.9	14101.47±1373.59	99.4	520.43	626.72±101.22	120.3
Brain						
Cerebrum	4395.93±246.66	2578.53±778.96	58.7	284.64±5.93	214.94±34.63	75.5
The others	3915.52±917.96	2329.37±611.41	59.5	553.5±208.3	473.52±177.3	85.6
Fetal						
Serum	15696.2±1302.2	9190.63±232.23	58.6	486.72±100	406.71	83.6
Liver	9618.86±1691.39	6826.89±29.53	71.0	515.42±49.73	513.98±106.86	99.7
Brain	5828.08±689.69	3279.66±467.73	56.3	377.08±59.99	167.58±13.89	44.4
Heart	8960.55±1484.87	5745.3±954.70	64.1	606.60±68.42	443.04±59.64	73.0



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



フェニルケトン尿症(PKU)の女性が妊娠すると,その胎児は PKU でないにも拘らず,子宮内発育不全,流産,知能障害,小頭症,先天奇形 - 特に心奇形を呈する事実が報告され,母性フェニルケトン尿症として注目されている。脳障害を来たす機構は,脳内アミノ酸アンバランスによる蛋白合成障害,神経伝達物質の異常,脳脂質構成の異常などの仮説がある。しかし,心奇形については,未だ実験的研究は行なわれていない。今回,我々は,妊娠ラットにフェニルアラニン(Phe)を腹腔内負荷することにより作製した,母性フェニルケトン尿症のモデルを使い,その胎仔の脳,肝,心臓などの蛋白合成能について,以下の方法を用いて検討した。