

胎生期の高フェニルアラニン血症が生後の脳発育に及ぼす影響の  
組織学的検討

(分担研究)

II. マスキング施行中に新しく派生した諸問題の検討

(A). マターナル PKU と悪性高フェニルアラニン血症)

島田 司巳, 大矢 紀昭, 山脇 保

要約; 妊娠前より 6%フェニルアラニンと P-クロフェニルアラニン 添加飼料にて高フェニルアラニンとした ICR 系雌マウスより出生した仔マウスの生後の脳発育を組織学的に検討した。生後 2 週, 3 週, 4 週および 8 週の子を生理食塩水にて十分灌流後, 脳を摘出し Golgi-Cox 固定液に 8 週間浸透させ, 100  $\mu\text{m}$  の厚さの標本を作製し, Golgi-Cox で染色後, 錐体細胞の樹状突起を定量的に検討した。細胞体から萌出する突起数には差がなかったが, 樹状突起は計測を行ったすべての期間で有意に分岐・伸展が抑制されていた。このような結果から Maternal PKU から出生した児の精神発達遅延は胎生期の高フェニルアラニン血症が神経細胞の分岐・伸展を抑制した結果であると推測した。

見出し語; 胎生期の高フェニルアラニン血症

生後の脳発育 Golgi-Cox 染色法

研究方法; ICR 系雌マウスを用い, 6%フェニルアラニンと 0.12%P-クロフェニルアラニンを含む飼料にて 1 ヶ月以上飼育後, 雄と mating をした。実験群より出生した仔は出産 1 日目に普通飼料に変更し母獣にて哺乳させた。なお, 対照群としては普通飼料にて飼育した母獣より出生した仔を利用した。以上 2 つのグループより出生した仔について, 体重, 脳重量および脳の組織学的検討を実施した。なおリッターサイズは共に 4 匹に統一した。組織学的には Golgi-Cox 染色法を用いて, 大脳の前額断で 100  $\mu\text{m}$  の厚さの切片で大脳皮質(area 1,3)の第 IV~V 層の錐体細胞の樹状突起について検討した。描画装置を用いて, 400 倍の拡大で錐体細胞をとらえ, 細胞体より直接萌出する突起の数および細胞体の中心部より半径 20  $\mu\text{m}$ , 40  $\mu\text{m}$ , 60  $\mu\text{m}$ , 80  $\mu\text{m}$  で描かれた円周と交叉する突起の数を算定し神経細胞の状態を定量的に測定した。

結果; 実験群の仔の体重は生後 3 週まで, また大脳重量に関しては生後 2

週まで有意に低下していた(表1)。神経突起の状態は細胞体から直接萌出する突起の数には差がなかったが、計測を行った全経過(2週~8週)を通して分岐・伸展は有意に抑制されていた(表2)。

考察; Maternal PKUから出生した児に精神発達遅延などを来すことは、良く知られているが、その原因に関しては不明な点も多い。我々はこの原因に関しネズミによる基礎実験を行ってきた。本教室の笹原らがミエリン形成の低下ならびにミエリン形成脂質の分析より、heavy myelinよりlight myelinへの成熟障害を認め、これが学習能の低下の一因であると報告した。しかし胎生期の高フェニルアラニン血症は髄鞘だけでなく神経細胞の突起の分岐・伸展にも影響を及ぼす可能性を持つ。本研究では Golgi-Cox法によって神経細胞の分岐・伸展を検索した。その結果、細胞体から萌出する突起の数は差がなかったが、その後の分岐・伸展は有意に抑制されていた。臨床的なデータより樹状突起の分岐・伸展が精神発達遅延と密接に関連していることが報告されている。またPKU児の剖検例においても同様の結果が報告されている。このようなことから、Maternal PKUから出生した児の精神発達遅延は胎生期の高フェニルアラニン血症が神経細胞の分岐・伸展を抑制した結果であると推測した。

表1

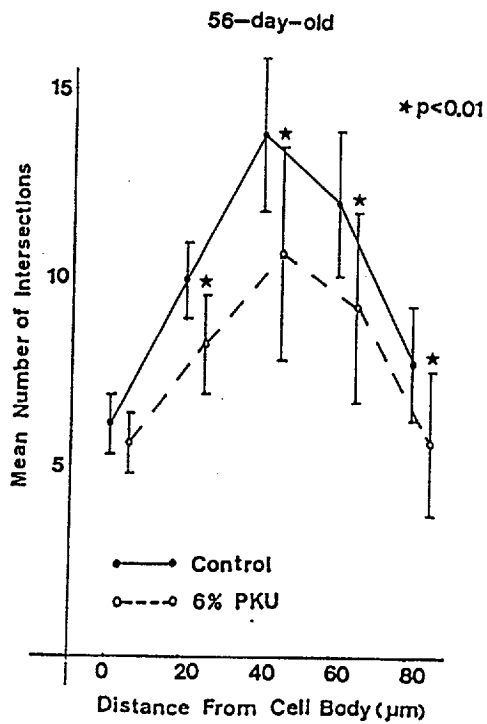
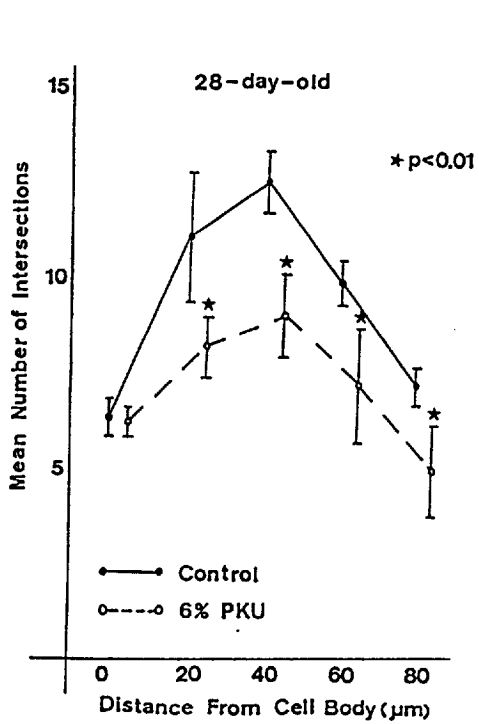
The effect of p-chlorophenylalanine/phenylalanine(PCPA/Phe) on weight of body(g) after birth

Day	control	6% PKU
2	1.86 ± 0.15	1.69 ± 0.22*
7	6.63 ± 0.64	4.90 ± 0.44*
14	12.20 ± 0.61	10.53 ± 0.67*
21	18.04 ± 0.95	16.00 ± 0.67*
28	25.64 ± 1.34	24.63 ± 0.79

\*p<0.01

Mean ± SD





滋賀医科大学小児科 (Department of pediatrics, Shiga University of Medical Science.)



## 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;妊娠前より6%フェニルアラニンとP-クロロフェニルアラニン添加飼料にて高フェニルアラニンとしたICR系雌マウスより出生した仔マウスの生後の脳発育を組織学的に検討した。生後2週,3週,4週および8週の子を生理食塩水にて十分灌流後,脳を摘出しGolgi-Cox固定液に8週間浸透させ,100 $\mu$ mの厚さの標本を作製し,Golgi-Coxで染色後,錐体細胞の樹状突起を定量的に検討した。細胞体から萌出する突起数には差がなかったが,樹状突起は計測を行ったすべての期間で有意に分岐・伸展が抑制されていた。このような結果からMaternalPKUから出生した児の精神発達遅延は胎生期の高フェニルアラニン血症が神経細胞の分岐・伸展を抑制した結果であると推測した。