

原 著

妊娠個体における焦性ブドウ酸代謝
に関する実験的研究

Experimental Studies on the Metabolism of
Pyruvic Acid in the Pregnant Organism

京都大学医学部産科婦人科学教室 (主任 三林隆吉教授)

杉 山 陽 一 Youichi SUGIYAMA

目 次

第1章 緒 論

第2章 妊娠家兎血中焦性ブドウ酸値

第1節 実験方法

第1項 実験材料

第2項 定量法

第2節 実験成績及び考按

第3章 妊娠家兎に vitamin B₁ 或は cocarboxylase
を与えた場合の血中焦性ブドウ酸値変動

第1節 実験方法

第2節 実験成績及び考按

第4章 妊娠家兎の負荷焦性ブドウ酸処理能

第1節 実験方法

第2節 実験成績及び考按

第5章 妊娠家兎肝臓及び腎臓の焦性ブドウ酸処理能
に関する試験管内実験

第1節 実験方法

第2節 実験成績及び考按

第6章 妊娠家兎臓器の焦性ブドウ酸濃度

第1節 実験方法

第2節 実験成績及び考按

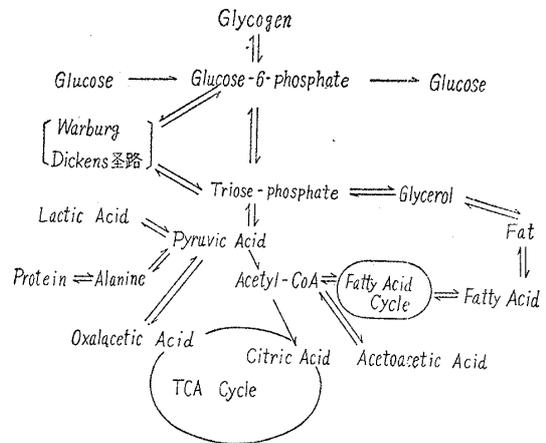
第7章 総括及び結論

参考文献

第1章 緒 論

焦性ブドウ酸 pyruvic acid (以下 PA と略す) は次に示した模型にみられる如く、糖質代謝過程における重要な中間代謝産物であると同時に単に糖質のみならず、脂質及び蛋白質の三大栄養素間における相互移行の分岐路ともいふべき点に位置し、その物質代謝上にもつ意義は極めて重要なものであるといふことができる。

PAは主としてグリコゲンより Embden-Meyerhof-Parnas 及び Warburg-Dickens の解糖過程を経て生



じ、好氣的条件下では cocarboxylase (以下 CoC と略す) の存在の下に酸化脱炭酸をうけて acetyl-CoA という形の“活性な醋酸”となり、また直接脂肪酸の主要な供給者でもあり、これらはともに TCA cycle において燃焼され炭酸ガスと水とに分解される。他方、嫌氣的条件下においては PA から乳酸ができるが、この乳酸は以前考えられていたように、糖質代謝過程において必然的に生ずる産物ではなく、酸素欠乏という条件下においてのみ発生するものであり、酸素供給が十分となれば再び酸化されて PA となる。また PA はこのような糖質代謝のほか脂肪酸の合成分解等を通じて脂質代謝にも重要な関連を有しており、糖質と脂質の相互移行過程にも重要な位置をしめているものであつて、更にアミノ基轉移酵素の作用を介して蛋白質の構成成分であるアミノ酸への轉換も可能とされている。

一般に PA が体内で酸化される際には、補酵素として vitamin B₁ (以下 B₁ と略す) より誘導される CoC を必要とする。従つて CoC の絶対的或は比較的欠乏をきたすような条件下においては、必ず体内 PA の代謝が障

碍され、血液中及び組織内のPA濃度の上昇がみられている(PA酸化にはB₁のほか、ニコチン酸アミド及びパントテン酸その他も関係するが、これらのPA代謝において示す臨床的意義はB₁に比して、それほど重大ではない)。このため、従来のPAに関する研究の多くはB₁またはCoCを中心として行われてきた。

体内諸臓器のPA生成能或は処理能に関しては既に多くの報告がなされている。即ち、PAは筋肉その他の組織で主として糖質代謝の中間産物として生成されるが、その処理に関しては肝臓及び腎臓等が主要な役割を果していることは多くの研究者によつて指摘されているところである^{11)~13)}。

一方、妊娠時には物質代謝面において大なる変調をきたしていることは事実であるが、既述のように三大栄養素の体内代謝に重要な意義を有するPA代謝にも、当然変化のおこっていることが推想できる。これについては既に諸種の観察がなされているが、それらの多くは空腹安静時において妊婦では非妊婦より血中PA値が稍々高く、妊娠末期にかけて次第に増量し、妊娠中毒症時には更に増量する事実を指摘しているに過ぎないが^{7)~11)}、果して血中PA増量が妊娠時の代謝上の変調のあらわれであるとすれば、これは如何なる機序によつて発現するものであるか、これらの点の説明は十分なされていない。よつて私はこの点を十分に検討すべく本実験を企てたのである。

第2章 妊娠家兎血中焦性ブドウ酸値

緒論において述べた如く、正常妊婦の血中PA値は軽度の上昇を示す傾向のあることが報告されているが、家兎においてはどうかであるか、この点をまず検討した。

第1節 実験方法

第1項 実験材料

実験には吉田¹²⁾(1954)と略々同様の一定のB₁添加飼料(オカラ約250g、青菜約200g、B₁200γ添加)を少くとも1週間以上投与した体重約2kgの白色雌性成熟家兎を用いることとし、非妊群と妊娠群に分けて実験を行つた。妊娠群は性交させたその日より妊娠日数を数え、妊娠前半期群(妊娠第10~15日)と妊娠後半期群(妊娠第25~29日)とに分けた。腹部の触診その他で妊娠を確認したものののみを実験に供したことは勿論である。飼料は1日1回午後1時頃に與えることとし、検査前日には午後6時に食い残した飼料をとり去り、以後絶食せしめ、検査当日の午前10時耳動脈より正確に1.0mlを採血した。なお、採血を容易ならしめるためと、疼痛刺

戟を避けるため、実験の数日前にFeldburg¹³⁾(1926)の方法により頸部交感神経及び大耳殻神経を切断しておいた。採血に際しては少くとも1時間前に動物檻より家兎を引き出し、狭い箱に躊躇せしめ、安静に放置しておいた。

第2項 定量法

血中PA定量はFriedmann, Haugen¹⁴⁾(1943)氏法の島菌・清水氏¹⁵⁾変法(1948)によつた。即ち10% 3塩化醋酸5.0mlを入れてある遠沈管内に採血直後の血液1.0mlを手早く注入、振盪後遠心分離し除蛋白を行い、この上清4.0mlをとり他の遠沈管に移す。これを25°Cの水浴中で加温し、2,4-Dinitrophenylhydrazin試薬0.35mlを添加、5分間反應せしめ、ついでキシロール4.0mlを加え、3分間攪拌後、遠心分離し下層を毛細管ピペットで除き、上層のキシロール層に10%炭酸ソーダ液3.0mlを加え、再び3分間攪拌し、後遠心分離を行い、この下層より2.5mlをとり、これに4N・NaOH液1.0mlを加えて10分後発現する赤色について、光電比色計を用いてその吸光度を測定し(波長430mμ)、求めた吸光度から、血中PA濃度(mg/dl)を算出した。

第2節 実験成績及び考按

実験成績は第1表に示す如く、非妊群10例の血中PA濃度の平均値は1.15mg/dlであり、妊娠前半期群10例では1.26mg/dl、妊娠後半期群10例では1.40mg/dlで、妊娠家兎では妊娠日数とともに漸増している傾向がうかがわれ、非妊群と妊娠前半期群との差は推計学的に有意ではないが、非妊群と妊娠後半期群との差は推計学的にも有意である。

第1表 妊娠及び非妊家兎の血中焦性ブドウ酸濃度

		例数	平均値 (mg/dl)
非妊群		10	1.15 ± 0.14
妊娠群	妊娠前半期群 (妊娠第10~15日)	10	1.26 ± 0.24
	妊娠後半期群 (妊娠第25~29日)	10	1.40 ± 0.21

従来、成熟家兎の血中PA値については福喜多³⁾(1950)平均1.06mg/dl、森川¹⁶⁾(1954)0.65~1.02mg/dl、Lu¹⁷⁾(1939)も平均0.98mg/dl(以上何れも耳静脈血中濃度)と述べており、これらの報告は私の所見と略々一致するものである。

なお、妊娠動物における血中PA値については現在までのところ報告をみていないが、以上の所見は人体において既に発表されたMarkees⁷⁾(1950)、上野⁸⁾(1951)、

昭和35年1月1日

杉山

3-3

Gonzales¹¹⁾ (1957) 等の報告と略々一致するものである。即ち、妊娠個体における血中PA濃度は非妊時に比して増加の傾向があり、特に妊娠後半期においてはこの傾向は著しい。しかし、緒論においても述べた如く、PA代謝に関しては常にB₁代謝の問題をも併せて検討しておかねばならない。即ち、臨床上一般に、B₁の欠乏またはその代謝障害が血中PA値上昇を来す主因と考えられているからであり、私はこの点からも本実験に用いた家兎群の飼料中にB₁を添加し、少くとも外因性のB₁欠乏状態をきたさせぬよう留意したのであるが、体内におけるB₁の附燐作用(即ちCoC合成能)に対する各種ホルモンの影響についても近時多くの研究者^{18)~29)}によつて報告されて来ており、従つてかゝる点について更に一歩進んで検討すべく、次の実験を行った。

第3章 妊娠家兎に vitamin B₁ 或は cocarboxylase を与えた場合の血中焦性ブドウ酸値変動

妊娠個体において諸種の vitamin 要求量のたかまることは周知であり、これは妊娠による新陳代謝の亢進及び胎児の発育の諸点よりみても容易にうなづけるところであろう。B₁についても、妊娠時その需要量がたかまつており、従つて、妊婦ではB₁欠乏症をきたし易いことが指摘されているが、これは糖質代謝の亢進のみによるものではなく、妊娠初期では悪阻のためにB₁の攝取量が低下すること及び妊娠末期では胎児発育に伴う胎児へのB₁補給が増大することなどのためによるものであらうといわれている^{30)~34)}。

前述した如く、B₁は体内に投與された場合、このまゝの形で作用し得ず、肝臓及び腎臓等で附燐作用をうけて³⁵⁾³⁶⁾、B₁ Pyro 磷酸(即ちCoC)となりはじめて糖質代謝に関與するものである。

また、田坂³⁷⁾ (1949) は諸種の肝臓疾患時、肝臓におけるB₁附燐作用が障害され、血中PA増量をみることで多いが、このような場合の血中PA増量はB₁投與により恢復せず、CoC投與によりはじめて恢復するものであることを述べている。

多田³⁸⁾ (1953) 及び吉田¹²⁾ (1954) は正常成熟家兎にB₁又はCoCを負荷後、その耳静脈血中PAを検し、かなりの低下をみた報告している。

よつて私は、実験動物がB₁欠乏状態にならぬよう、その飼料中にB₁を投與しておいたが、妊娠時血中PA増量がB₁欠乏のみによるものかどうかを検討するため、以下に述べる如きB₁及びCoC負荷試験を行った。

第1節 実験方法

福田³⁹⁾ (1949) はB₁欠乏患者において3mgのB₁を静脈注射し、注射後40~50分で血中PA値は達しようの限度まで下ると述べているが、私はB₁負荷試験にはあまり大量にすぎぬ量を与えることが大切であるという島菌⁴⁰⁾ (1950) の意見及び多田³⁸⁾ (1953)、吉田¹²⁾ (1954) 等の実験成績を参考として、B₁投與量を200γ/kg、CoC投與量をB₁の当モル量に相当する290γ/kgとした。

あらかじめ家兎耳動脈より1.0mlを採血した後、B₁200γ/kgまたはCoC290γ/kgを耳静脈より注射し、50分後再び耳動脈より1.0mlを採血してこの兩者の血中PA濃度を定量比較した。

第2節 実験成績及び考按

実験成績は第2表及び第3表に示す如く、B₁を注射すると血中PA値は妊娠・非妊の兩群ともに低下する。即ち妊娠群では31.43%、非妊群では24.14%の低下を示し、妊娠群の低下度はかなり大ではあるが、しかし負荷後でもなお妊娠群は0.96mg/dlで、非妊群の0.88mg/dlよりも稍々高い値を保持している。CoCの場合もこれと略々同様である。

第2表 vitamin B₁ 負荷時の血中焦性ブドウ酸濃度

	例数	平均値 (mg/dl)	
		注射前値	注射後値
非妊群	5	1.16 ± 0.09	0.88 ± 0.09
妊娠群 (妊娠第25~29日)	5	1.40 ± 0.16	0.96 ± 0.12

第3表 Cocarboxylase 負荷時の血中焦性ブドウ酸濃度

	例数	平均値 (mg/dl)	
		注射前値	注射後値
非妊群	5	1.14 ± 0.12	0.83 ± 0.09
妊娠群 (妊娠第25~29日)	5	1.39 ± 0.13	0.98 ± 0.11

これらの成績からみれば、妊娠群でもB₁の附燐作用は障害されておらず、また妊娠時のPA値上昇にB₁欠乏がある程度関與していることもうかがいられるが、しかしそれがその原因の全部ではないことも推想できるのである(なお、この点については第5章においてもふれることとする)。

第4章 妊娠家兎の負荷焦性ブドウ酸処理能

前章の実験によつて、B₁の欠乏がある程度妊娠時の血中PA増量に関與しようとしても、それがその原因のすべてではないことを推想したが、本章では妊娠家兎の

血中PA増量は、その体内におけるPA処理能、即ちPAに対する異化及び同化能力の低下に原因するのかもしれないと考えて、以下に述べるが如きPA負荷試験を行った。

人間または動物に焦性ブドウ酸ソーダを静脈注射すると、その血中濃度は注射直後は増加するが後速やかに減少し、10~90分で注射前値に復元するが、皮下注射すれば、注射後略々30分位で最高濃度を示して、以後静脈注射時よりも注射前値に復元する時間が長いと報告されている(41) (42) (43) (4) (16)。

私は静脈注射法によつてPA負荷試験を行った。

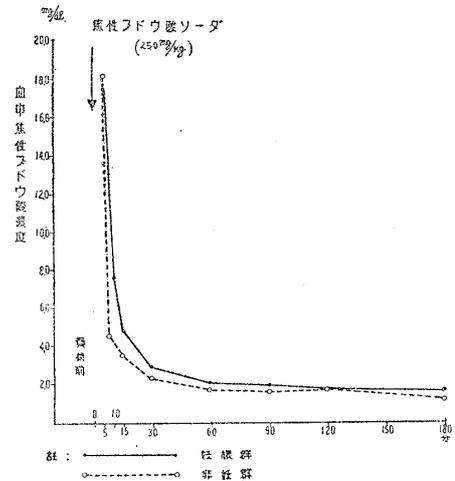
第1節 実験方法

第2章において述べた如く、実験の少くとも1時間前に動物檻より家兎を引き出し、狭い箱に躊躇せしめ、安静に放置した後、まず耳動脈より採血した。後、250mg/kgの焦性ブドウ酸ソーダ (Merck) を5.0mlの蒸留水に溶解し耳静脈より注射、以後経時的に耳動脈より約2.0mlを採血、その1.0mlをPAの定量に供し、0.1mlを血糖の定量に供した。血糖の定量はSomogyi^{(44)~(47)}氏法によつた。妊娠及び非妊娠家兎の兩群は夫々4匹ずつを用い、妊娠家兎は妊娠第25~29日のものを用いた。

第2節 実験成績及び考按

実験成績は第4表及び第1圖に示す如く、PA静脈注射後5分で最高を示し、以後10分、15分、30分と急激に

第1圖 焦性ブドウ酸負荷試験成績



減少、約3時間後には殆んど注射前値に復元している。しかも、その消長については妊娠及び非妊娠兩群間において特に著差は認められない。また血糖値もPA負荷後、稍々上昇する傾向がみられるが、3時間後には復元し、兩群の間に著差はみられない。即ち、250mg/kgというかなり過剰な量のPAの一時的投與にもかかわらず、その後の血中濃度の推移が妊娠及び非妊娠兩群間にあまり差を示していないという上述の成績からみれば、妊娠個体のPA処理能は非妊時に比し、少くとも低下してはいないということが推測される。しかし、個々の臓器ではどうであろうか、更にこの点を確認するために次の実験に進んだ。

第5章 妊娠家兎肝臓及び腎臓の焦性ブドウ酸処理能に関する試験管内実験

緒論において述べた如く、PAは筋肉その他の組織で主として糖質代謝の中間産物として生成されるが、その処理能は肝臓及び腎臓において著明であるといわれている。よつて私は妊娠家兎新鮮別出肝臓及び腎臓皮質切片を、PAを基質としてincubateし、その間のPA消費量、乳酸生成量、酸素消費量及びincubate前後の肝臓グリコゲン量を測定した。妊娠家兎は妊娠前半期群(妊娠第12~22日)と妊娠後半期群(妊娠第24~30日)に分けた。

第1節 実験方法

本実験には Warburg 氏検圧装置を使用した。検圧計のフラスコの主室に1.6mlのKrebs-Ringer phosphate液(以下KR P液と略す)を注入、副室には炭酸ガス吸収のため15% KOH 0.2mlを浸した濾紙を入れ、側室にはPA含有のKR P液0.4mlを入れ、フラスコを氷冷

第4表 焦性ブドウ酸負荷試験成績

番 号	体 重 (kg)	注 射 部 位	血 中 濃 度 (mg%)									
			注 射 前 値	注 射 後 値								
				5 分 後	10 分 後	15 分 後	30 分 後	60 分 後	90 分 後	120 分 後	180 分 後	
非 妊 群	1	2.25	PA	1.14	23.40	5.48		1.67	1.54		1.58	1.27
			血糖	70.5	75.4	78.4		82.3	81.6		76.1	73.2
	2	2.40	PA	1.30	10.50		4.10	4.00	1.47			1.43
			血糖	88.4	86.1		96.1	95.5	91.4			86.5
	3	2.15	PA	1.24	13.04	3.96		1.87	1.38	1.40		1.30
血糖			96.0	96.0	102.1		94.2	91.3	91.3		95.0	
4	2.04	PA	1.04	20.04		3.00		1.45			1.25	
		血糖	86.1	90.2		95.3		90.6			88.0	
平均		PA	1.18	18.25	4.71	3.55	2.51	1.46	1.40	1.58	1.31	
		血糖	84.5	86.9	90.3	95.7	90.7	88.7	91.3	91.3	85.7	
妊 群 (妊 娠 第 25 ~ 29 日)	1	2.30	PA	1.40	13.70		5.68	4.10		1.65	1.58	
			血糖	90.2	99.7		100.7	97.5		96.3	91.2	
	2	3.10	PA	1.74	20.10	8.80	5.02	3.20	2.42			1.80
			血糖	86.0	90.1	95.2	93.7	90.5	91.3			90.9
	3	2.55	PA	0.99	18.50		2.67	1.87	1.34			1.20
血糖			92.0	106.0		101.0	98.2	96.1			94.2	
4	3.00	PA	1.52		6.00		2.54		1.60		1.71	
		血糖	87.5		91.5		93.0		90.5		90.6	
平均		PA	1.41	17.43	7.40	4.46	2.88	1.88	1.63		1.58	
		血糖	88.9	95.6	93.4	98.5	94.8	93.7	93.4		91.7	

昭和35年1月1日

杉山

5-5

しておく。基質としてのPAの濃度は宮原⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾(1955)の実験を参考として、その終末濃度が0.02Mとなるようにした。

ネンブタール 1.0ml 静脈注射、麻酔効果発現と同時に頸動脈を切断脱血し、直ちに開腹、肝臓及び腎臓を手早く剔出し、これを氷冷したKRP液の中に入れておく。剔出臓器の一定部をきりとり、氷冷KRP液で冷却しつつ血液を除去し、無灰濃紙で水分を拭取した後、free handにより出来るかぎり一定の厚さ(0.5mm内外)の切片を作成する。1枚の切片は肝臓では100mg(湿性重量)前後、腎臓では酸素消費量が著しく多いため50mg(湿性重量)前後とし、血液及び水分を拭取後、素早く torsion balance で秤量し、検圧計の入室に入れ、フラスコ内の気相を酸素におきかえ、後フラスコを37.5°Cの恒温槽に入れ振盪(毎分100回振盪)を始める。フラスコの内容を恒温槽の温度と平衡にするため10分間振盪した後、フラスコを傾けて側室中のPA含有KRP液を主室内に流しこみ、測定を開始する。測定間隔は10分とし、90分間に亘って観察した。

incubate 後は直ちに主室液をピペットで採取しPA及び乳酸の定量に供し、また incubate 前後の肝臓切片をグリコゲンの定量に供した。

乳酸の定量は Barker, Summerson⁽⁵⁰⁾(1941)氏法の変法である石井氏法⁽⁵¹⁾(1950)によつた。三塩化醋酸による除蛋白上清 1.0ml を10.0ml の目盛付共栓遠沈管にとり、20% CuSO₄ 溶液 1.0ml を加え、蒸留水を目盛まで注加、更に約1gの Ca(OH)₂ を加えて振盪し、30分間放置した後遠心分離する。この上清 1.0ml をとり4% CuSO₄ 溶液0.05ml を加え、次に H₂SO₄ 6.0ml を混和しつつ徐々に滴下、直ちに沸騰水浴中で5分間加熱、後冷水で20°C以下に冷却する。冷却後 1.5% p-Hydroxydiphenyl 溶液 0.1ml を加えよく擴散せしめ、30°Cの温浴中に30分間放置する。次に90秒間沸騰水浴中につけ、直ちに氷冷し、発色した紫紅色について光電比色計を用いてその吸光度を測定し(波長 570mμ)、求めた吸光度から主室液中乳酸濃度を算出した。

別の切片で組織乾燥重量を測定しておき、PA消費量及び乳酸生成量はγ/乾燥重量 1mg/90分にて表わし(以下γと略す)、酸素消費量はμl/乾燥重量 1mg/60分にて表わした。

肝臓グリコゲンは anthrone 法⁽⁵²⁾によつて定量し、mg/乾燥重量 100mg(ブドウ糖として)にて表わした(以下 mg/d.w. 100mgと略す)。

第2節 実験成績及び考按

90分間の incubation で消費されたフラスコ主室液中のPA量は第5表に示す如く、肝臓切片においては、非妊群24.0γに対し、妊婦群は30.2γと高値を示しており、この兩平均値の差は推計学的に有意である。即ち、この成績よりすれば妊婦肝臓のPA処理能は非妊肝臓のそれに比して大であることが推察される。腎臓切片においてはPA消費量は肝臓切片より大であるが、妊婦及び非妊兩群間の差は少い。

第5表 肝臓及び腎臓切片による焦性ブドウ酸消費量(γ/乾燥重量 1mg/90分)

	肝臓切片		腎臓切片	
	例数	平均値	例数	平均値
非妊群	10	24.0 ± 3.6	6	52.7 ± 7.6
妊婦群	14	30.2 ± 5.2	12	56.9 ± 5.8
妊婦前中期群 (妊婦第12~22日)	6	31.5 ± 5.5	6	56.0 ± 5.6
妊婦後中期群 (妊婦第24~30日)	8	29.2 ± 5.3	6	57.9 ± 6.3

同じくフラスコ主室液中の乳酸生成量を測定した成績は第6表に示す如くである。即ち、基質を加えなくても乳酸は生成されており、その値は妊婦・非妊兩群間に特に差を示していない。これにPAを加えると兩群ともに乳酸生成は増すが、基質を加えたことにより増した量を妊婦及び非妊兩群で比較すると、推計学的には有意差ではないが、実測値では妊婦群は少々少い。即ち、妊婦群ではPAの消費が大であるにもかかわらず乳酸は余計に生成されてはいず、むしろその生成量は少いように思われる所見がえられた。

第6表 肝臓及び腎臓切片による乳酸生成量(γ/乾燥重量 1mg/90分)

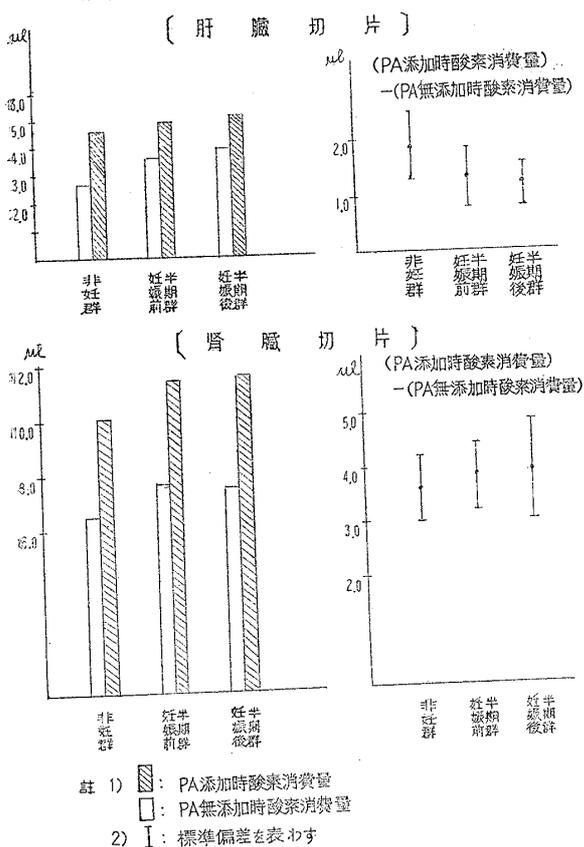
		肝臓切片		腎臓切片	
		例数	平均値	例数	平均値
非妊群	PA無添加時	4	2.74 ± 0.35	4	2.43 ± 0.23
	PA添加時		10.31 ± 2.14		12.96 ± 1.90
	(添加時)-(無添加時)		7.57 ± 1.85		10.53 ± 1.72
妊婦群 (妊婦第24~30日)	PA無添加時	4	2.33 ± 0.27	4	2.50 ± 0.26
	PA添加時		8.81 ± 1.70		12.55 ± 2.35
	(添加時)-(無添加時)		6.48 ± 1.43		10.05 ± 2.12

酸素消費量については第7表及び第2圖に示す如くである。基質を加えぬ場合の酸素消費量は、肝臓、腎臓ともに妊婦群の方が大である。PAを加えると兩群ともに酸素消費量はたかまるが、PAを加えたための酸素消費量の増加には妊婦及び非妊兩群間に有意な差はなく、妊

第7表 肝臓及び腎臓切片による酸素消費量 (μl/乾燥重量 1 mg/60分)

		肝臓切片		腎臓切片	
		例数	平均値	例数	平均値
非妊群	PA無添加時	10	2.83 ± 0.60	6	6.51 ± 0.33
	PA添加時		4.63 ± 0.75		10.13 ± 0.77
	(添加時-無添加時)		1.80 ± 0.45		3.62 ± 0.59
妊娠群	PA無添加時	14	3.77 ± 0.58	12	7.65 ± 0.41
	PA添加時		5.00 ± 0.79		11.51 ± 0.89
	(添加時-無添加時)		1.23 ± 0.43		3.86 ± 0.74
妊娠前期群 (妊娠12~22日)	PA無添加時	6	3.64 ± 0.48	6	7.68 ± 0.57
	PA添加時		4.93 ± 0.60		11.47 ± 0.81
	(添加時-無添加時)		1.29 ± 0.49		3.79 ± 0.56
妊娠後期群 (妊娠24~30日)	PA無添加時	8	3.87 ± 0.59	6	7.61 ± 0.21
	PA添加時		5.06 ± 0.95		11.55 ± 1.01
	(添加時-無添加時)		1.19 ± 0.46		3.94 ± 0.96

第2図 肝臓及び腎臓切片による酸素消費量 (μl/乾燥重量 1 mg/60分)



妊肝臓ではむしろその増加は軽度のようなのである。

incubate 前後の肝臓グリコゲン量については第8表に示す如くである。incubate 前のグリコゲン量は非妊群5.84mg/d.w. 100mg, 妊娠群 5.35mg/d.w. 100mgと妊娠群が少々低値を示しているが, incubate 後の

第8表 肝臓グリコゲン量

例数	incubate 前値	incubate 後値				
		基質無添加時		基質添加時		
		平均値	減少率	平均値	減少率	
非妊群	8	5.84 ± 1.81	1.23 ± 0.36	-78.34%	1.81 ± 0.55	-69.01%
妊娠群 (妊娠16~30日)	8	5.35 ± 2.10	1.17 ± 0.44	-78.13%	1.85 ± 0.73	-65.42%

註: 1) グリコゲン値はmg/乾燥重量100mgで表わした
 2) 減少率は $\frac{(\text{incubate 前値}) - (\text{incubate 後値})}{(\text{incubate 前値})} \times 100\%$ で表わした

グリコゲン量は私の実験条件下では基質添加の有無にかかわらず著しい減少を示しており, 基質を加えぬ場合及び加えた場合について夫々の減少率を兩群間で比較したところ, 推計学的に有意な差を認めることはできなかった。

なお, Ochoa, Peters⁵³⁾等(1939)はB₁欠乏動物の臓器のPA酸化能を検してその低下を認め, その際 B₁ または CoC の微量を主室液に添加すると酸化が促進することを報告している。よつて私も本実験を行うにあたり, 同時に各例について B₁ 及び CoC の微量を主室液に添加して測定を行つたが, 認むべき変化をみなかつた。即ち本実験によつても使用妊娠家兎において特にB₁ 欠乏或は B₁ 附燐作用低下を推測せしめるような所見はえられなかつた。

松下⁵⁴⁾(1935)は妊娠家兎肝臓切片のブドウ糖添加 Ringer 氏液中における酸素消費量は初期よりたかまり, 腎臓切片でも妊娠末期に軽度の上昇を来たしているといひ, また夫々の解糖率も略々これと近似した経過をとると述べている。この所見は略々私の成績と一致している。私の成績では前述の如く, 特に妊娠肝臓においてはPA消費がたかまつており, しかも乳酸生成が増加していないにもかかわらず, PA添加による酸素消費量の増加が非妊群よりむしろ少くなつてゐる。もし, 代謝されたPAが TCA cycle においてすべて完全酸化をうけていると假定すれば, 少なくともPA消費量の高い妊娠群ではそれだけ酸素消費量は増加しておらなければならない。しかるに, 実際には妊娠群では非妊群よりPA添加による酸素消費量の増加は少くなつており, しかもその際, 乳酸生成量が増していない成績とも合せ考えると, 妊娠肝臓において消費されたPAは, TCA cycle に入つて完全酸化をうけたり, 或はまた乳酸に変化したりするとしてもその量は非妊肝臓におけるよりも少

昭和35年1月1日

杉山

く、むしろ他の経路を辿るものが多いと推測せざるをえない。

緒論においても述べたように、PAは糖質代謝のほか蛋白質及び脂質代謝にも重要な関連を有している故、上記の所見から妊娠肝臓において処理されたPAの中、蛋白質或は脂質の代謝過程へ導入される量が、非妊娠肝臓におけるよりも多いと推想せざるをえない。事実、明比⁵⁵⁾(1957)は妊娠肝臓のアミノ基轉移酵素の活性が亢進しており、グルタミン酸及びPAよりのアラニン生成が促進している事実を報告しており、共同研究者福岡⁵⁶⁾は非妊娠白鼠及び妊娠白鼠に、糖質を大量に投與してこれから生成される脂肪酸量をみたところ、妊娠白鼠の方が脂肪酸生成の程度が大であることを認めている。また、Elliott, Benoy¹⁾(1937), Bach, Holmes⁵⁷⁾(1937), Buchanan⁵⁸⁾(1942), 赤堀⁵⁹⁾(1953)等は試験管内で肝臓切片を用いて、PAまたは乳酸よりグリコゲンが合成される事実を認めているが、私の実験条件下ではそのような所見をみることは出来なかつた。

以上述べた私の実験成績並びに文献的考察を総合して考えるに、妊娠肝臓に負荷されたPAは非妊娠肝臓におけるよりもより多く蛋白質または脂質の代謝過程に利用されるものであろうと推想されるのである。

第6章 妊娠家兎臓器の焦性ブドウ酸濃度

前章までの実験の結果、妊娠家兎ではPA処理能がむしろよいにも拘わらず、血中PA増量を来たす事実が知られたが、妊娠家兎の血中PA増量は如何なる原因によってくるかこの点を追求するため、更に肝臓、腎臓(皮質)、子宮、横隔膜、胎盤及び胎仔肝臓についてそのPA濃度を検索した。

第1節 実験方法

肝臓、腎臓、子宮、横隔膜、胎盤及び胎仔肝臓を手早く別出し、各臓器の一定の部位より約2gをとり秤量、これを乳鉢に投じ、約6mlの10%三塩化醋酸を加え充分磨滅した後、10.0mlの目盛付共栓遠沈管に流入せしめる。これに乳鉢を洗った10%三塩化醋酸を更に加えて10.0mlの目盛までfull upし、遠心分離して得た上清液について、前述したと同じ操作を施してそのPA濃度を求め、これよりその臓器のPA濃度を算出し、mg/乾燥重量100gで表示した(以下mg/d.w. 100gと略す)。また、胎仔心臓血1.0mlについても同様測定した。

第2節 実験成績及び考按

実験成績は第9表に示す如くである。

妊娠群の肝臓及び腎臓では、夫々0.92mg/d.w. 100g

第9表 臓器中焦性ブドウ酸濃度

	非妊娠群		妊娠群 (妊娠第24~30日)	
	例数	平均値	例数	平均値
肝臓	6	0.94 ± 0.29	8	0.92 ± 0.26
腎臓(皮質)		1.03 ± 0.29		1.25 ± 0.40
子宮		2.18 ± 0.59		3.59 ± 1.02
横隔膜		4.14 ± 0.77		3.37 ± 0.62
胎盤			8	4.24 ± 1.36
胎仔肝臓				1.41 ± 0.34
胎仔心臓血			5	3.08 ± 0.58

- 註：1) 臓器中PA濃度はmg/乾燥重量100gで表わした
2) 胎仔心臓血中PA濃度はmg/dlで表わした

及び1.25mg/d.w. 100gであり、非妊娠群では夫々0.94mg/d.w. 100g, 1.03mg/d.w. 100gであつて兩群間には著差はみられない。

子宮においては妊娠群が3.59mg/d.w. 100gであるに對し、非妊娠群は2.18mg/d.w. 100gで、妊娠群は非妊娠群に比し著しく高値を示しており、この差は推計学的に有意である。

横隔膜では妊娠群3.87mg/d.w. 100g, 非妊娠群4.14mg/d.w. 100gで兩群間には殆んど差はみられない。

胎盤は4.24mg/d.w. 100gである。

胎仔肝臓は1.41mg/d.w. 100gで母体肝臓の0.92mg/d.w. 100gより高値を示し、この差は推計学的に有意である。

胎仔心臓血は3.08mg/dlで、母体耳動脈血に比し著しく高値を示している。

要するに、母体の肝臓及び腎臓では他臓器より濃度は低く、胎生臓器ではいずれも濃度は高く、胎仔血も母体血より高値であつた。

従来、臓器内PAに関しては、心筋、骨格筋、肝臓、腎臓、脳等について若干発表されているに過ぎない^{5)60)~63)}。

私の成績によれば、まず肝臓及び腎臓におけるPA濃度は低いがこれはこれらの臓器においてPA処理能がさかんであるためと考えられる。然るに、妊娠子宮は非妊娠子宮に比し著しく高値を示しており、妊娠末期の家兎の子宮全重量は50~78gであるのに対し、非妊娠家兎では約5gであるという事実と、PAは主として筋肉組織において生成されるという事実とを合せ考えると、妊娠子宮が妊娠個体におけるPA産生源としてかなり重要な意味をもっていることは容易に考えられるところである。更

に胎仔肝臓と母体肝臓を比較すると、胎仔肝臓は母体肝臓に比しかなり高い値を示している。胎仔肝臓のPA濃度については他に未だ詳細な報告をみないが、PAと相伴い増減する乳酸の定量成績を引用すると、一戸等⁶⁴⁾(1953)は妊娠末期の人胎仔肝臓の乳酸濃度は大であると述べている。

また、胎仔心臓血のPA濃度は母体血のそれに比し著しく高値を示しており、更に私が妊娠末期の家兎5例について母仔双方の血液中乳酸濃度を測定したところ、母体耳動脈血は15.08mg/dlであり、胎仔心臓血では35.12mg/dlであつてPAにおけると同様、胎仔心臓血乳酸濃度は母体耳動脈血乳酸濃度より著しく高値を示している事実が判明した。この成績はGyörgy⁶⁵⁾⁶⁶⁾(1928)が新産児血中乳酸濃度は成人に比し55%も高いと述べた報告と一致している。Gonzales et al¹¹⁾(1957)は分娩時の臍帯動脈血中PA濃度は1.48mg/dlで、臍帯静脈血PA濃度1.25mg/dlより高値を示し、且つ分娩時の母体の静脈中PA濃度よりも高く、また出生後の新産児の血中PA濃度は日数の経過とともに段階的に下り、第4日目に成人と同値になつたと述べ、この事実より胎児期及び出産直後の解糖過程は嫌氣的な代謝が好氣的な代謝にまさつていと推定している。私⁶⁷⁾も帝王切開娩出児の臍帯動脈血中PAを定量したが、明らかに臍帯動脈血にPAの多いことを認めている。

一方、胎児のガス代謝については、野口⁶⁸⁾(1938)は分娩直後の臍帯動脈血酸素含有量は夫々4.4Vol%, 11.0Vol%であつて、正常成人血の値に比し遙かに小であると述べており、また原口⁶⁹⁾(1956)も臍帯静脈血酸素量は母体動脈血酸素量より低値を示すことを認めている。即ち、胎児血酸素含有量は母体血酸素含有量に比してかなり低いことが判明している。

これらの諸事実を総合すると、胎児においては嫌氣的な解糖過程が好氣的な解糖過程に比してさかんであることが知られるのであり、従つて、グリコゲンよりPAまでの解糖過程が促進していることが推想され、その結果胎児側においてPAの蓄積がおこり、このPAが胎盤を介して母体側に移行することも容易に考えられるところである。特に妊娠末期の家兎における胎仔総重量は約300g前後であり、母体体重の10%以上を占めていることからみても、胎仔は母体にとりPA産生源として重要な位置を占めているとみられる。

緒論にも述べたように、妊娠時の血中PA増量の原因としてB₁欠乏も考えられ、また三大栄養素の相互移行

の分岐点に存在するPAが、妊娠個体の物質代謝の亢進とともに或る程度の持続的増加を来たすことも考えられるが、これらに比して胎児及び子宮の存在はPA産生源として決して見逃すことのできない意義を有しているものといつてよいであろう。

第7章 総括及び結論

- 1) 妊娠家兎では血中焦性ブドウ酸は増量しており、特に妊娠末期にその傾向が強い。
- 2) vitamin B₁ または cocarboxylase を注射すると、血中焦性ブドウ酸値は妊娠・非妊の兩群ともに低下し、妊娠群の低下度は大であるにも拘らず、なお非妊群より稍々高い値を保持している。
- 3) 焦性ブドウ酸静脈注射後の血中焦性ブドウ酸濃度曲線には、妊娠・非妊の兩群間に差異はみられない。
- 4) 肝臓及び腎臓切片を焦性ブドウ酸を基質として incubate し、その間の焦性ブドウ酸消費量、乳酸生成量、酸素消費量及び incubate 前後の肝臓グリコゲン量を測定したところ、妊娠肝臓の焦性ブドウ酸消費量はたかまつており、その際の酸素消費量の増加は非妊群よりむしろ軽度であるにも拘らず乳酸生成は増加しておらず、肝臓グリコゲンの減少度にも兩群間に差はみられない。
- 5) 母体及び胎仔の各臓器中焦性ブドウ酸並びに血液中焦性ブドウ酸、乳酸を定量したところ、妊娠子宮、胎仔肝臓及び胎仔血液中におけるその濃度は、夫々非妊子宮、母体肝臓及び母体血液中における濃度に比して大である。

以上の5項に亘つて述べた所見を総合し、次の結論をえた。

即ち、妊娠個体の焦性ブドウ酸処理能及びvitamin B₁の附隣作用は非妊個体よりも低下はしておらず、妊娠肝臓においては焦性ブドウ酸は完全酸化をうけるほかに、蛋白質または脂質の代謝過程に利用される傾向が強いと推論される。それにも拘らず、妊娠個体の血液中に焦性ブドウ酸の増量しているのは、胎児及び妊娠子宮における大なる焦性ブドウ酸産生によるものであると思ふ。

擧筆するにあたり、恩師三林教授の御懇篤なる御指導並びに御校閲を深く感謝し、あわせて本研究に際し御協力と御助言をいただいた本教室西村講師、本学内科学教室米田講師及びウイルス研究所田頭博士に謝意を表します。

本論文の要旨は第10回日本産婦人科学会及び第20回近

昭和35年1月1日

杉山

9-9

産婦人科学会で発表した。

本研究は文部省科学研究費に負うところ大であった。

参考文献

- 1) *Benoy, Elliott*: Biochem. J., 31 : 1268 (1937).
- 2) *Evans*: Biochem. J., 34 : 829 (1940).
- 3) 福喜多功夫: 京府医大誌, 48 : 163 (1950).
- 4) 井田憲明: ビタミン, 4 (3) : 178 (1951).
- 5) 肥後満: 京府医大誌, 53 : 207 (1953).
- 6) 迫田周一: 京府医大誌, 55 (4) : 509 (1954).
- 7) *Markees, Käser, Lanz*: Schweiz. Med. Wschr., 40 : 1079 (1950).
- 8) 上野隆: 名古屋医学会誌, 65 (2) : 104 (1951).
- 9) 上野隆: 日婦会誌, 4 (1) : 47 (1952).
- 10) 鈴木昶, 田島幸: 医療, 7 (12) : 739 (1953).
- 11) *Gonzales et al.*: Pediatrics, 19 (5) : 844 (1957).
- 12) 吉田宗一: 京府医大誌, 55 (6) : 767 (1954).
- 13) *Feldburg*: Journal of Physiology, 61 : 518 (1926).
- 14) *Friedmann, Haugen*: J. Biol. Chem., 147 : 415 (1943).
- 15) 島菌順雄, 清水泰二: ビタミン, 2 : 399 (1948).
- 16) 森川篤: 京府医大誌, 54 : 717 (1954).
- 17) *Lu*: Biochem. J., 33 : 774 (1939).
- 18) *Verzar*: Vitamin u. Hormon, 1 : 85 (1941).
- 19) *Laszt, Verzar*: Bioch. Z., 292 : 159 (1939).
- 20) *Verzar, Laszt*: Z. f. Vitaminfor., 5 : 265 (1936).
- 21) *Stockholm, Althausen, Bacon*: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, 46 : 387 (1941).
- 22) *Siliprandi, Boffi, Lucarelli*: Nature, 176 : 219 (1955).
- 23) 山田弘三, 藺田耕治: ビタミン, 7 : 899 (1954).
- 24) 山田弘三, 藺田耕治: ビタミン, 8 : 481 (1955).
- 25) 山田弘三, 藺田耕治: ビタミン, 10 : 509 (1956).
- 26) 井上硬: ビタミン, 10 : 75 (1956).
- 27) 田坂定孝, 柴田長夫, 小黒八七郎: ビタミン, 10 : 511 (1956).
- 28) 沢田藤一郎: ビタミン, 10 : 149 (1956).
- 29) 中村明子: 内科宝函, 4 (1) : 19 (1957).
- 30) *Stepp*: Die Vitamine u. ihre klin. Anwendung, 95 (1939).
- 31) *Schultze*: Zbl. f. Gynäk., 46 : 2533 (1938).
- 32) *Stähler*: Dtsch. Med. Wschr., 32 : 1137 (1938).
- 33) 明石勝英, 田畑武夫: 北海道婦会誌, 2 (1) : 14 (1941).
- 34) 永田正幸: ビタミン, 7 : 417 (1954).
- 35) *Ochoa*: Biochem. J., 33 : 1262 (1939).
- 36) 坊上広海: 福岡医学会誌, 33 : 1395 (1940).
- 37) 田坂定孝, 前田政二: ビタミン, 1 : 333 (1949).
- 38) 多田圭次郎: ビタミン, 6 : 254 (1953).
- 39) 福田篤郎: 日新医学, 36 : 139 (1949).
- 40) 島菌順雄: ビタミンB群とビタミンB₁ (1950).
- 41) *Lu, Needham*: Biochem. J., 33 : 1544 (1939).
- 42) *Bueding, Goldfarb*: J. Biol. Chem., 147 : 33 (1943).
- 43) *Markees, Meyer*: Schweiz. Med. Wschr., 79 (39) : 931 (1949).
- 44) *Somogyi*: J. Biol. Chem., 160 : 61 (1945).
- 45) *Somogyi*: J. Biol. Chem., 160 : 69 (1945).
- 46) *Somogyi*: J. Biol. Chem., 195 : 19 (1952).
- 47) 吉川春寿: 日新医学, 35 (1) : 34 (1948).
- 48) 宮原光夫: 日本循環器学誌, 19 (6) : 1 (1955).
- 49) 宮原光夫: 日本循環器学誌, 19 (7) : 8 (1955).
- 50) *Barker, Summerson*: J. Biol. Chem., 138 : 535 (1941—2).
- 51) 石井暢: 医学と生物学, 16 : 317 (1950).
- 52) *Seifter, Dayton, Novic*: Archives of Biochemistry, 25 : 191 (1950).
- 53) *Banga, Ochoa, Peters*: Biochem. J., 33 : 1980 (1939).
- 54) 松下恒親: 京府医大雑誌, 13 : 1087 (1935).
- 55) 明比曉: 産婦の進歩, 9 (5) : 1 (1957).
- 56) 福岡泰三郎: 未発表.
- 57) *Bach, Holmes*: Biochem. J., 31 : 89 (1937).
- 58) *Buchanan, Hastings, Nesbett*: J. Biol. Chem., 145 : 715 (1942).
- 59) 赤堀四郎, 田宮博: 酵素化学の進歩, 第3集 : 3 (1953).
- 60) 小柳達男, 堀内弘敏: 日本農芸化学会雑誌, 20 : 187 (1944).
- 61) 伊藤真次: 日本生理学雑誌, 11 : 18 (1948).
- 62) *Frohmann, Orten, Smith*: J. Biol. Chem., 193 : 803 (1951).
- 63) 車谷仁男: 十全医学会雑誌, 57 (3) : 622 (1955).
- 64) 一戸喜兵衛他: 北海道産婦学会誌, 4 (2) : 92 (1953).
- 65) *György, Brehme, Brahdly*: Berichte über die gesamte Physiologie, 44 : 637 (1928).
- 66) *Brehme, György, Keller*: Berichte über die gesamte Physiologie, 46 : 714 (1928).
- 67) 杉山陽一: 未発表.
- 68) 野口昌信: 産婦紀要, 21 (3) : 41 (1938).
- 69) 原口正比古: 新潟医学誌, 70 (1) : 110 (1956).

(No. 1105 昭34・8・7 受付)