

シンポジウム1 胎児の発達と母児相関

羊胎仔成熟過程における視床下部—下垂体—副腎系の役割
—母体副腎系との相関の視点から—

東京大学助手 海野 信也

目 的

羊は妊娠・胎児生理学の分野で最も研究が進んでいる種の一つである。本研究は妊娠羊慢性実験モデルを用い、胎仔視床下部—下垂体—副腎(H-P-A)系の活性化の機序とその胎仔循環系成熟機構との関連について検討することを目的とした。

羊では在胎125日(満期148日)以降の胎仔 H-P-A 系の活性化と血中 cortisol (F) 濃度の急激な上昇が陣痛発来と胎仔臓器の成熟の双方を制御していると考えられているがその詳細はいまだ不明の点が多い。H-P-A 系の活性化が起きる以前の在胎125日未満の胎仔では血中 F のほとんどが母体由来である。この時期すでに、母体血中 F 濃度の上昇が胎仔血中 ACTH の抑制を起こすことが知られており、胎仔の H-P-A 系に対する母体の影響は大きいと考えられるが具体的には明らかになっていない。一方下垂体前葉における POMC の産生と ACTH の分泌は主として視床下部旁室核で産生される CRH 及び AVP によって制御される。視床下部旁室核には magnocellular と parvocellular の 2 種の neuron が存在し、前者では AVP の、後者では CRH と AVP の産生が行われ、後者で産生される CRH と AVP が下垂体前葉の制御に関与している。羊胎仔の H-P-A 系活性化における視床下部レベルの制御機構はいまだ解明されていない。また F は胎児期に肺等の胎外生活に不可欠な諸臓器の成熟に関与するが、羊胎仔ではさらに血圧上昇作用を有しており、胎仔 H-P-A 系の活性化は胎仔循環系成熟にも関与している可能性がある。

本研究では H-P-A 系活性化前の羊胎仔を対象として胎仔副腎摘出モデルを用い、1) 胎仔副腎が本来もっている H-P-A 系に対する feedback 機

構の分子生物学的解析、2) 胎仔副腎の循環系成熟過程における役割の時間生物学的解析を行い、胎仔副腎と母体由来の F の発達生理学的意義について検討を行った。

方 法

1. 単胎妊娠羊14頭を対象として慢性実験モデルを作成した。在胎109～113日に9頭の胎仔に経後腹膜的に両側副腎摘出術(ADX)を、5頭にsham手術(CONT)を行った。母獣及び胎仔動静脈、羊水腔にカテーテルを留置した。

2. 術後6日目より胎仔動脈圧・心拍数を連続記録した。同日より連日母獣及び胎仔動脈血を採取し、血液ガス分析、RIA法による血漿ACTH、F濃度の測定を行った。4頭のADX群には7日目よりFを胎仔静脈より持続投与した(4 μ g/min)。13～14日目母獣麻酔下で帝王切開を行い、視床下部を摘出した。

3. 胎仔視床下部凍結連続切片を作成、CRH及びAVP mRNAに対するin-situ hybridizationを行った。旁室核全体のCRH及びAVP mRNAの発現量をCONT、ADX、ADX+Fの3群各4頭で比較した。旁室核内におけるAVP mRNA発現の局所的变化を解析するため、旁室核中心部及びその近傍外側同一形状(0.12mm²)領域の発現量を定量、群間比較した。分析には分散分析(ANOVA)を用いた。

4. 各胎仔血圧・心拍数の1日ごとの平均値、1時間ごとの平均値を計算し、その胎齢による変動を線形回帰分析及びcosinor analysisで分析した。

5. 各測定値はmean \pm SEMで表現し、p<0.05をもって統計的に有意と判定した。

成 績

1. 血漿 ACTH, F 濃度: 母体血漿 F 濃度は群間で差を認めず, 観察期間中有意の変動を示さなかった。胎仔血漿 F 濃度は CONT 群, ADX 群では 5ng/ml 未満で推移した。ADX+F 群では F 投与開始後より有意に増加し, 術後10日 16.4 ± 2.2 ng/ml, 13日 22.3 ± 3.2 ng/ml に達した。胎仔血漿 ACTH 濃度は CONT 群では経過中低値(20~23 pg/ml)で安定していた。ADX 群では4頭中3頭で高値を持続, 1頭で低値を示した。ADX+F 群では F 投与開始前には4頭中2頭で高値, 2頭で低値だったが, F 投与開始後著明な低下を示した。

2. 視床下部旁室核 CRH mRNA 発現量: CONT 群, ADX 群では胎仔視床下部旁室核において CRH mRNA 信号が検出可能であったが, ADX+F 群では発現量はわずかであった。CRH mRNA 発現量は ADX 群で CONT 群より有意に増加していた。F 投与は CRH mRNA 発現の増加を有意に抑制した。

3. 視床下部旁室核 AVP mRNA 発現量: 旁室核全体としての AVP mRNA 発現量には3群間で有意の差を認めなかった。旁室核内部での局所的発現については magnocellular neuron が主体の辺縁部では3群間に差を認めなかったが, parvocellular neuron が主体の中心部で ADX 群における発現の増加, ADX+F 群における抑制が有意に認められた。

4. 胎仔平均動脈圧・心拍数: 観察期間(術後6日から13日)中, CONT 群では有意の動脈圧増加,

心拍数の低下が認められた。ADX 群では動脈圧は不変, 心拍数は低下した。ADX+F 群では F 投与開始後, 有意の動脈圧増加, 心拍数増加が認められた。

5. 胎仔動脈圧・心拍数の日内変動: 胎仔動脈圧・心拍数はともに有意の24時間リズムを示し, それは観察期間中有意の変化を示さなかった。3群間に差を認めなかった。

結 論

1. 胎仔副腎摘出後一部の胎仔においてのみ血漿 ACTH 濃度の上昇が認められたことは在胎110~125日の間に胎仔由来 glucocorticoids による胎仔視床下部一下垂体への feedback 機構が成熟することを示唆している。

2. 羊胎仔視床下部旁室核 parvocellular neuron における CRH 及び AVP mRNA の発現は, これまで未熟と考えられてきた在胎110~125日においても胎仔副腎由来 glucocorticoids による feedback 制御を受けている。

3. 胎仔副腎由来 glucocorticoids は胎仔の成熟に伴う血圧上昇に促進的な作用を有するが心拍数の生理的減少には有意な関与をしていない。

4. F は胎仔循環系に対して, 血圧・心拍数双方に促進的な作用をもたない。

5. 胎仔副腎は胎仔循環系24時間リズムに有意の作用を有する。

6. 胎仔循環系24時間リズムは胎齢117日から123日まで有意の変化を示さず, この時期にはすでに制御機構が成熟しているものと考えられた。