

## 討 論

【確認質問】海野先生に対してはなし

【確認質問】岡村先生に対して

前田一雄(聖隷浜松病院)：大変おもしろい研究だと思います。結局、一番大本のところで0.1メガくらいの超音波をやってそしてドプラーをとっているということですが、1秒ぐらいですから、一つの心拍でだいたい1個か2個くらいの信号になるのではないかと思います。そのときは、信号のぎざぎざがいっぱいありますけれども、そのエンベロープ(envelope=包絡線)をおとりになって、それをさらに1msec 間隔くらいでサンプリングしている、そのように理解してよろしゅうございますか。

岡村州博：そのように理解して頂いて結講です。自己相関法によってとっております。

前田一雄：そうしますと、それからずっといろいろな処理をなさっている場合もパースフェクトロン・タイムも、すべてエンベロープをとって、それをさらにサンプリングして解析すると考えてよろしゅうございますか。

岡村州博：はい。

【確認質問】三宅先生に対して

杉本充弘(日赤医療センター)：2点ほど確認をさせて下さい。一つは、妊娠中毒症のケースの日内変動を心拍数でみていらっしゃるかもしれませんが、薬剤の投与がされていない状態であったのかどうかという点です。

三宅良明：薬剤投与は行っておりません。というのは、うちに中毒症が入ってきまして、まず48時間血圧の測定をして、その結果をみて降圧剤を投与しています。その48時間の間は検査だけ行って、降圧剤の投与は行っておりません。

杉本充弘：それに関連して、薬剤の修飾というようなことに関してのご検討はされていますでしょうか。きょうのデータではそれはなかったようですが、その点に関してはどうでしょうか。

三宅良明：今回は薬剤のことに関しては検討していません。

杉本充弘：もう一点は、母乳が新生児の日内リズムに影響するというデータを示して頂きましたが、母乳栄養をしない、ミルクで育てた子供の場合のデータはきょうはなかったように思いますが、その点のご検討いかがでしょうか。

三宅良明：それは現在行っているところです。

【確認質問】倉内先生に対してはなし

## 総合討論

中野座長：きょうはこういう会場ですからフロア、ステージということなしに一つの討論を皆さんで展開して頂きたいと思います。

先程、池ノ上先生からの座長解説講演の最後のスライドにキーワードをまとめてお示し頂きました。生体のリズムという話と発達、そして母児相関ということで、物質的なあるいは現象的な視点と biochronological な視点との二つが、きょうの1時間なにかしの討論の主軸になるのではないかと思います。

では、あらかじめのお約束どおり池ノ上先生、よろしくご討論をお引き回し頂きまして、私は適当なときにむしろディスカッサーをやらせて頂きたいと思います。よろしくお願い致します。

池ノ上座長：それでは只今からディスカッションに入らせて頂きます。ディスカッションの進め方と致しましては、これまで4人の演者の先生方にたっぷりとお話を頂きましたので、これからのディスカッションはオープンにして、どの先生からということはないに、フロアの先生方から、あるいは演者からでも、それぞれに質問を始めて頂きたいと思います。どうぞ。

岡井 崇(東京・愛育病院)：岡村先生に教えて頂きたいと思います。以前心拍数の変化を long term variability, short term variability というような分類をしてやっておられたことを今回手法を進歩させて検討されたと考えているのですが、先生のスペクトラム解析での low frequency あるいは very low というところは long term variability にあたる、あるいは high のところが short term にあたるという感覚はありますか。それとも全然別と考えたほうがよろしいのでしょうか。

岡村州博：要するに STV と LTV というのは

非周波数解析です。ですから、三宅先生がR-R<sub>50</sub>とかというものを出されましたのと同じような概念がSTVだと思います。周波数解析はそれとは全く概念が違うと考えて頂きたいと思います。最初の池ノ上先生の解説にありましたけれども、心拍の変動の解析には非スペクトル解析、スペクトル解析というような二つの手法があるという大前提のもとでお話をして頂きたいと思います。ですから先生がおっしゃったような、STVがどの周波数にあたるかとか、そういうものではないわけです。

**岡井 崇**：もう一つは、いずれにしてもその周波数解析をされ、low frequency area というものを時系列で並べてまた周波数解析をされて、そこで4分とか1分とかいう短いリズムの周期が出てきましたが、私たちが普通に胎児のことを観察していますと、睡眠のリズムがあります。あのリズムの周期は数十分という周期で変わる。先生は心拍数をR-R間隔でみられていますけれども、我々はその逆数60を掛けた心拍数の記録をみているわけですね。そのときの周期、何十分というのは、誰がみても明らかに出るわけですが、それくらいのスケールの周期が先生の解析で出てこなかったというのは不思議に思うのですが、先生はその点はどのようにお考えでしょうか。

**岡村州博**：私の説明が不十分でなかなか理解して頂けなかったかもしれませんが、私が申した四つの周波数が出てくるというのは、時間周波数解析においてのことです。時間周波数解析によって、あそこに出てくる10秒間ごとのlow frequencyのパワーがあのように変動しているということで、心拍数変動のなかの自律神経活動の変動ということです。先生がおっしゃっている心拍数の変動とはまた……。

**岡井 崇**：いや、心拍数の変動ではなくて、周期のさらにその時系列の周期でしょう。R-R間隔がある一定の周波数をもっているのも……。

**岡村州博**：時間ごとに自律神経の活動が変動しますね。その解析です。もう一つ、私がやりましたのは、ある期間のスペクトル解析をして、その人のLF areaの24時間の変動をまたスペクトル解析した。それはまた別の話です。

**岡井 崇**：わかりました。またあとでよく教えて下さい。ありがとうございました。

**前田一雄**：私も岡村先生に質問しようと思います。先程もちょっとお話ししましたが、結局そういう方法でやりますと心拍間隔時間ではなくてlow frequency areaの面積ですから、非常に正確にいけるだろう、だから心電図で測ったものと同じになる、そのところはよくわかりますし、大変いいのだろうと思っています。そこで質問ですが、いまvariabilityのお話がありましたが、variabilityは周波数に関して定量的でないわけですから、これを周波数に関して定量的におやりになるという点でスペクトル解析の意味が出てくるだろうと私は思っております。先程、IUGRのときのスペクトルパターンのお話がありましたが、IUGRをひとまとめにしてhypoxiaがあるようだという事でhypoxiaとの関連でお話になったと思いますが、IUGRの中でも、hypoxiaがあるものと比較的弱いものとありそうなので、そういったchronic hypoxiaがはっきりしているものについて何かおやりになった経験がないかということが一つでございます。

も一つは、sinusoidal patternという、例の正弦波状に揺れる群ですが、私は1例だけスペクトル解析の経験がありまして、その場合、揺れ方をみているのと同じように0.05ヘルツぐらいのところで非常に高いピークが出てくる。通常の場合のピークよりはるかに高いベースレベルの3倍ぐらいのピークになって出てくるといったようなことがございます。さっきのご説明では、おそらく自律神経系のシグナルがそこに出ているのだろうというお話でしたが、私はそれ以上に何か突っ込んだ解析ができないかと思っているのです。例えば貧血と関係があるのかなんとかいっておりますけれども、もうちょっと突っ込んだ解析ができないか。この辺のことをお伺いしようと思っております。

以上の二つについてご返事を承りたいと思います。

**岡村州博**：最初のchronicのhypoxemiaのお話は、IUGRに関しては24例お示ししましたけれ

ども、あれは全部胎児採血をして血液ガスを調べてあります。そういうものを提示したつもりです。

**前田一雄**：そうすると全部 hypoxia があるわけですね。

**岡村州博**：hypoxemia です。どうして chronic な hypoxemia があると low frequency area が低下するかということが一つの疑問として出てくるわけです。これははっきりいってまだスペキュレーションで、わからないのですが、low frequency の一つの成因として、baroreceptor の gain と中枢神経系のもの、もう一つは SA node のほうに関わってくる。そういうような一つのネットワークがあると思います。実はリースという方が1988年頃だと思いますが、羊で chronic の IUGR をつくりまして脳神経の解剖学的な検査をしております。それを読みすと、脳神経細胞そのもののサイズといいますかそういうものはほとんど変わらないけれども、神経網(ネットワーク)がかなり弱くなっているということがいわれております。私の場合でも先程お示ししました low frequency area は、いろいろなリズムの機能単位、oscillator のネットワークというふうにお示したつもりですが、そういうようなネットワークの linkage そのものが非常に弱くなっているのが、chronic の hypoxemia であろうと考えています。

もう一つ sinusoidal に関しては、2、3年前の日本産科婦人科学会でご報告しましたが、私どもが村田先生の sinusoidal を誘発する実験を使いまして羊でスペクトル解析をしたものがございませう。それによりますと、sinusoidal は波からいえば、very low frequency のところにありますが、それはどうして出てくるかというと、ほかの low frequency なり high frequency なり、そういうようなところが非常に suppress されて、あたかも very low frequency が出てくるようにみえる。実際に正常の FHR モニタリングの中からバンドパスフィルターを使って very low frequency だけの波を抽出してきても、sinusoidal が出て参ります。胎児の貧血などでよく出るといわれていますけれども、そのような場合には、貧血の二次的なものとして、先程いいましたような low fre-

quency なり high frequency なり、そういうものが suppress されることによって sinusoidal が出ていると私たちは考えています。

**金山尚裕**(浜松医大)：岡村先生に質問したいと思います。きれいなデータをありがとうございます。まず、cold pressor test に関しては私は非常に興味があるのですが、cold pressor test で子宮動脈が vasospasm を起こすという機序はどのようなものかという点はどうでしょうか。

**岡村州博**：cold pressor test は交感神経の遠心路をみる検査だと思いますが、先生がおっしゃるような求心路をみるということですが、要するに中枢はたぶん視床下部にあると思います。そういうものから交感神経のほうにいて vasospasm を起こすだろうということが考えられます。ただし、これは文献的なものですが、頸髄のところで function を失っている人に cold pressor test をやりますと、これは皮膚の血流をレーザーで測っているのですが、片方の手を冷やすと、もう片方の手の血流が減るというデータがあります。ですから中枢系を介する以外に脊髄における反射経路もいくぶんあるのではないかと私は推測しておりますが、それ以上のお答えは今のところできません。

**金山尚弘**：cold pressor test では acute な母体に対する自律神経の刺激が胎児に影響するということですが、先生のお考えで chronic な自律神経の過剰刺激状態が続いた場合に、胎児の IUGR とかそういう疾患が起こり得ると思いますか。スペキュレーションで結構ですが、その辺はいかがでしょうか。

**岡村州博**：先生がおっしゃるのは chronic な……。

**金山尚裕**：交感神経の活性化状態といいますか、そういう刺激が続いた場合に、胎児に実際に IUGR と hypoxia を中心とした病態が形成される可能性があるのか、あるいは胎児自体にも刺激に対して自律神経の慣れの現象が発生してきて、adaptation が起こって母体の自律神経の活性化を中和するような作用が出てくるのかということですが、胎児の疾患の発生に関して重要な問題ではな

いかと思うのですが、いかがでしょうか。

**岡村州博**：先生がおっしゃるのは hypoxemia もない状態で母体のストレスを高めていったときに IUGR になるかどうかということですか。

**金山尚裕**：はい、それは hypoxia を介しているものかもしれませんけれども……。

**岡村州博**：先程お示しした cold pressor test は acute なものですが、そういう状態が加わっていれば、ストレスをかけて vasospasm な状態がかなり頻繁に起こるようであれば、先程申し上げましたように胎児の神経系の energy failure のように chronic な hypoxia の状態になってくるのではないかと考えられます。

**池ノ上座長**：金山先生の質問は hypoxia その他ではなくて、母親側の環境因子としての自律神経の異常で、すなわち例えばリズムが変調するとか概日リズムが変わってくるとか、そういったことが起こるかという質問ですか。

**金山尚裕**：それもあります。

**池ノ上座長**：岡村先生、そのことはいまのお話でよろしいですか。

**岡村州博**：もう一度お願いします。

**池ノ上座長**：金山先生のご質問は、母親側の自律神経系という環境因子、環境の変化と胎児側のさまざまなリズムの変化というものが、母親側が変われば胎児側も変わるというようなことがクリニカルにあり得るかというようなご質問だと思いますが。

**岡村州博**：リズムということに関しては、先程お示ししましたようにリズム構造は hypoxemia ではほとんど変わりません。ですから逆に臨床的にいえば、ある程度はまだ胎児は耐えられる状態ではないかと考えています。ただし、お示ししませんでしたけれども、pH が 7.2 を切るような acidemia になりますと、ああいう周波数構造は崩れて参ります。ですから hypoxemia と acidemia は、定義はいろいろあるでしょうけれども、要するに胎児仮死がひどくなればそういう周波数構造が崩れてくる。そうすると、これもスペキュレーションですけども irreversible な変化が起きてくるであろうと考えております。

**中野座長**：先程の第一質問者だった岡井先生のご質問が私はずっと気になっていたのです。リズムということですが、了解可能なリズムの表現と了解不可能なリズムの表現と二つあったのだなと、いま逆に思いました。岡村先生は、我々の分類というか、了解不可能なリズムをお書きになった。なぜかという、基本振動というものをパワーで表現させて、ピークを detect して、出てきたピークを固定して、それがいろいろなところで引っ込むという手法で結局エンジンといいますか oscillator の所在とその個数をみつけるというのが先生のお仕事だったから、そういう流れになった。したがって、その中に介在して表現されたりリズムは架空のもので指数化されたものです。岡井先生が冒頭におっしゃった心拍数は、明らかに生物現象の因果関係を担った表現としてのリズムがあるわけで、これはどちらかという、三宅先生のデータの中にずいぶんたくさん入っていたように思います。その違いを岡井先生が質問されて岡村先生がそう答えられた、これで間違いないと思うのですが、間違っていたらまた指摘して下さい。

こういうことでずっといきますと単発で終わってしまいそうで、それだけに難しいテーマであると思いますが、少しでも引っかかりをみつけて拡大したいので、海野先生、岡村先生、三宅先生に、いま最後に討論になっていた部分で、児にリズムがあるとおっしゃった、それは何で示されるのかという、抽象化された指数化されたみたいなのでもお示しになるし、実際の生物現象でもお示しになられたと思います。そのうえで児のリズムが変わるのか。どの時期からどのように出現するのかという出現論とその機序は、どなたもあまりおっしゃらなかったように思います。ヒト、動物ともに成熟胎児(胎仔)をターゲットにした場合は、二つの変わる要素を取り上げられて、発育発達による変調と、その時その時の母体の状況とどちらが強いということをお示しになりました。この辺は三宅先生が一番明確にされたと思います。発育よりも、その時その時の母体の状況が強く影響しているのだといういい方をされたと思います。

そういう意味で見直すと、海野先生が母児のリズムは似て非というのは、血圧か何かで4.6時間ずれているものがありました。岡村先生は、母は児と同じではないといういい方をされて、児のほうは ultra というものがカバーしているとおっしゃった。三宅先生は同じだとおっしゃった。というのは、その時その時の母体のほうが非常に強い影響をもっているのだから、ほとんどそれに投影されてしまう。その同調の機序まで先生は物質のレベルで追究されたと思います。いまいったような理解でよろしいのか。つまり三者三様の母児の影響のし合いがあるのか、あるいはお三方の中のお一人が正しいのか……。このくらい質問をしましたら何となく集合体になるでしょう。お願いしたいと思います。

**池ノ上座長：**それでは海野先生から、いまのことに関連してどうぞ。

**海野信也：**児のリズムがあつてそれがどのように制御されているかということですが、私はとにかくできるだけ長期間連続的に観察して、現象を動物実験レベルでどのように記述できるかということをもまず最初に考えたわけです。それでみますと、当初のアイデアは cortisol がダイナミックに変化する。これは循環器系に非常に大きな影響を与えるであろうという想定のもとに、24時間リズムにも当然変化があるのだらうというアイデアであつたわけですが、実際に観察しますと、このあともう少し陣痛発来に近い時期まで全く変化がないということがわかりました。少なくとも循環器系のリズムに関しては非常に rigid な構造が、体齢120日前後ということで chronic preparation としては相当早い時期から確立しているだろうと考えました。

ただ、そのリズムを実際に制御している、あるいは同調させているものが何であるかということになりますと、それは私の observational なことからなかなかいいがたいところがありますけれども、私がいま考えておりますのは、この厳密なリズムというものは、児の内因性のものだけではなかなか解決がつかないものだろうし、母体からのものに違いないだろうということです。ただ、

母体の心拍数のリズムと胎児の心拍数のリズムを比べますと、完全には位相的には一致してこない。それは私が想像しますには、母体のリズムは基本的には光刺激によるもので制御されていて、胎児のほうは母体からの情報を得ている。その情報は必ずしも光刺激と完全に位相的に一致するものではないのではないか、というのが私がいま考えているところです。

**池ノ上座長：**いまの海野先生のご意見に比較的近い立場にあると思われます三宅先生から先にお伺いしたいと思います。

**三宅良明：**胎児にリズムがあるかどうかということですが、私は基本的には circadian rhythm に関しては胎児にはかなり早い時期から母体に依存して出てくると 생각합니다。というのは我々のデータで、今回おみせしなかったのですが実際に21週頃からすでに circadian rhythm がみられるということがあります。実際に水頭症を何例かとつたのですが、水頭症でも circadian rhythm がきれいに出る。そういうことも含めて、おそらく circadian rhythm に関しては、胎盤ができてから、おそらく母体からの何らかの因子によって同調してくると考えています。しかしながら胎児独自のリズムがあるかどうかという問題ですが、胎児の視交叉上核がかなり早くから神経学的にも発達してくると思うのですが、それが未熟というか synaptogenesis がまだ十分ではないということで、ultradian rhythm というかたちでは出てくると思うのですが、それが一つの大きな波としてはまだつくるだけの能力がない。その同調を母体から同調因子として受けていると考えています。

**池ノ上座長：**岡村先生、いまの三宅先生、海野先生のお話に関連させて先生のお考えを少し聞かせて下さい。

**岡村州博：**私のところでは胎児の時には12時間のリズムが出てきたのですが、それは low frequency のリズムとして12時間のリズムが出てきたのです。その理由といえますか、発生機構を少し考えてみたのですが、要するに胎児の resting というような時期だけをとってパワースペクトル解析をして low frequency をみてみますと、昼間

のほうが高いリズムが出てきました。12時間リズムをみた場合には、12時間リズムを出すペースメーカーがあるのか、それとも24時間のペースメーカーが二つあり、位相が12時間ずれているためにあたかも12時間リズムのようにみえるのかというようなことが大きな問題になるわけですが、私の考えでは先程申しましたように、restingだけをみたときには昼間が高いということがありますので、夜間に高くなるのは何かと考えますと、やはり外からのつまり母体からのいわゆる外乱といえますか、そういうものによって高くなっている。一つの因子としては、この解析そのものが妊娠週数の35週とかそういうようなところがありますので、夜にかけて子宮収縮に伴って low frequencyが高くなる。そういうものをみているのではないかと考えております。

**池ノ上座長：**中野先生、いかがですか。いまのお三人の立場がかなりはっきりしたと思います。

**中野座長：**この辺からまた続けてご意見を頂きたいと思います。

**池ノ上座長：**それではどうぞ。

**佐藤和雄(日本大)：**いまのディスカッションとちょっと合わないかもわからないのですが、よろしいでしょうか。というのは、先程中野先生がいわれたリズムに関する方法論的なことを聞きたいと思っているのが一つと、もう一つは海野先生への質問ですが、まず初めに海野先生への質問です。先程 cortisol の産生が急激に上がる時期があつてそのときにフィードバック機構ができてないということと、もう一つ prostaglandin という話がありました。その prostaglandin の産生部位が胎盤であるというようにお話であったのですが、その辺がよく理解できません。COX II の inhibitor が specific だと一応はわれていますが、この辺はまだ問題がありそうです。そういうものを使って実験されて、ああいうデータが出た、それはそれで一つのデータでいいと思いますが、prostaglandin  $E_2$  産生部位が胎盤という話になると少し飛躍があるような気がするし、聞きもらしたかもわかりませんが、cortisol の非常な上昇が分娩とどう

いう関係にあったのか、その辺を海野先生にお聞きしたいと思います。

**海野信也：**まずニメシュライド投与実験での prostaglandin のことに関してですけれども、たしかに先生のおっしゃるとおり、私どもが行った実験では実際に何がどこでどのように抑制したかという関しては何ともいえないと思います。述べました実験のアイデアとしましては、まず一般的にいわれている prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) による H-P-A 系の活性化あるいは陣痛発来誘発の機序ということに関して、それをフォローするような実験ができないかどうかということが一つございました。お示ししました  $PGE_2$  が胎児側で投与後低下するということから考えますと、少なくとも母体投与のニメシュライドが胎児側の prostaglandin の合成に影響を与えているということはいえるだろうと思います。

もう一つ、ACTH cortisol が反応を示したということは、H-P-A のどこであるかというのはまた別の問題になりますけれども、どこかに prostaglandin が作用しているということもいえるだろうということです。プレゼンテーションでは割合に強くプロポーズされている胎盤での  $PGE_2$  が内分泌的に作用するようなストーリーを述べましたが、たしかに先生のおっしゃるとおり、この COX II の産生、あるいは COX I も若干は抑制しますから、COX I の cyclooxygenase 活性を抑制した結果としてあの結果が現れたということに関しては、私の実験結果からはいえないだろうということは確かだと思います。

cortisol と分娩発来の関係については、一般的にいわれておりますのは、胎児の副腎からの cortisol によって、羊では胎盤での  $17\alpha$ -hydroxylase の活性化、そして progesterone から estrogen への変換が起きて、それが子宮収縮を促すような方向で全体としての制御を行う、というのがいま強く支持されているストーリーであろうと思います。

**佐藤和雄：**要するに cortisol が増えることによってむしろ prostaglandin が増えるというような、リギンスのいつている分娩時の機構が、もし

先生のきょうのお話の中に当てはまる場所があるとすれば、ある意味の positive feedback が、そこに介在する可能性があるかどうかと思って先程私は聞いていました。それはあとでお答え頂ければよろしいです。

もう一つは、先程から岡村先生に質問が集中してお気の毒なような気もするのですが、それは内容が素晴らしかったからだと思います。岡村先生と三宅君と両方に質問したいのですが、今回のいわゆる biochronology といいいましょか、そういう方法論ではハルバークの cosinor とか MEM-calc というか、いろいろ数学的な分析法が多く使われてくる。数学的に分析していろいろの波長が出てきて、例えば岡村先生から low frequency area で四つの low rhythm があるというお話があり、そういうものがお互いに interaction をもっているというお話がありましたが、分析結果としてはそうだろうなと思うのですが、私などのように内分泌をやってきたものにとっては、それぞれのリズムが何らかの具体的なものと結びついてほしい。そういう意味では先程中野先生から幻のリズムと実態のリズム、例えば心拍数というお話がありましたが、まさにその辺が方法論そのものの一つの解釈、またそれと実際に自律神経系、といってもいろいろの部位があるわけですが、そういうところとの研究のこれからの進め方ですね。どのようにすれば例えば四つの low rhythm がどこから出ているかがわかるようにできるか。そういう意味では今後の時間生物学的な研究方法として、例えば内分泌の方法論、免疫の方法論、また最近ネットワークとか、いろいろなことがいわれていますが、その辺との結びつきを、岡村先生と三宅君と両方に、方法論と、リズムをつくりだしている部位の確認というのでしょうか、そういうものをどういうふうにつなげていくのか、その辺をお聞きしたいと思っています。このテーマは学術企画で私と小柳先生が強力にやってほしいといってひんしゅくを買ったところもあったのですが、きょう 4 人の先生方に素晴らしいデータを出して頂いて私は安心してあります。座長も最初にいわれたように、そういう意味の時間学の一つ

の breakthrough がこれから起きるのではないかと期待したいと思います。それには、数学的な解析と次のステップの研究方法へのつなげ方がもしわかったら是非ディスカッションをして頂きたいと思います。

池ノ上座長：それでは、次のステップへのつなぎ方という辺を強調してお話を進めさせて頂きたいと思います。岡村先生、よろしいですか。

岡村州博：佐藤教授のご質問は非常に難しいと思います。例えばこの振動子 oscillator がどこにあるかというのは、解剖学的な部位はまず同定できないだろうと考えています。いろいろ neural network というような話がありますけれども、そのような立場から検討せざるを得ないだろうと思っています。いわゆる解剖学的にもう完全にわかっている oscillator はペースメーカーというような感じで、遺伝子的にも period 遺伝子などというものがいわれておりますが、先程示したような四つの振動子がどこにあるかというのは現実には私もわかりません。

けれども、例えば神経のインパルスでもそうですが、エネルギーが生じる場所は一つの通路ではなくて必ずいろいろな network があります。そこにエネルギーの揺らぎが出てくるわけですが、要するにどこどこが interaction が強い、linkage が強いかということで、こういう oscillator が生じてくると私は考えているのです。それが、どこの部位がやられたときにどうなるかというのは、今のところアイデアとしてはありません。ただし先程申しましたように acidemia ではかなり構築が崩れてくるということがあります。それ以外にもう一つは、いわゆる deceleration の部分だけとりますと、あの形が崩れてきておりますので、そういうものとの関連から将来的には検討していきたいと考えております。具体的なお答えにならなくて大変申し訳ないのですが、これが現状であるということをご理解頂きたいと思います。

池ノ上座長：三宅先生、引き続いてお願い致します。

三宅良明：今回は私は circadian rhythm ということを主体に考えたわけですが、人間の臓器を

1個1個とするとすべてにリズムがあって、それを総括しているところが視交叉上核と考えてもらえばいいと思います。ですから1個1個のリズムがあって、それをSCNがコンダクターしているから、最終的にSCNを壊せばすべてのリズムが消えてしまうわけです。今回なぜ私がMEM calcを使ったかというのは、MEM calcそのものが非線形モデルであるからです。生体はすべて非線形モデルということになるのですが、多数のリズムをもっていて、それは数学的には一つのリズムでは表せない。そういう非線形モデルから忠実にデータをもとにしてリズムを抽出してくるとこういう周期が出ますよというやり方です。その中で一番パワー値の高いところがいわゆる基本モードといわれるもので、その基本モードが生体の一番特徴的なリズムと考えてもらえばいいと思います。今回我々が胎児の心拍数をみているのは、あくまでも母体のリズムと、胎児もまた非線形モデルですから、非線形モデルが二つ合わさった状態で、実際の胎児心拍としてのリズムが出てくるわけです。そのときに胎児は、基本モードがultradian rhythmのところにあると私は思っているのです。そういう意味で基本モードが違うだけだと思います。そういう基本モードの違うものを実際に比べるとときには、こういうMEM calcとか最大エントロピー法を使うのが時間分解能が優れているということで、今回使わせてもらったわけです。

**池ノ上座長：**新しい方法が出てきて、なんとなくよさそうだが、しかし先程中野教授がおっしゃったように目にはよくみえない、そういうところをもっと目にみえるような、あるいは臨床的な現場だとか、生理学的ないろいろな現象につないでいくとすれば、先生のご研究をなお発展させるという意味でも、どういう方向にいかうと先生はお考えですか。

**三宅良明：**circadian rhythmはかなり原始的なリズムですから、このリズムはおそらくそう簡単には崩れないと思います。ですから、臨床的にcircadian rhythmがあるかないかをみるということはあまり意味がないと思います。ではどういうときに使うかという、パワー値がどうなった

とか、振幅がどういうふうに変わったとか、そういうことしか臨床的には利用できないと思います。要するに今回 circadian rhythm を使ったのはあくまで生理的現象をみる意味で使わせてもらったわけです。

**佐藤和雄：**きょう発表された4人の方は、これからわが国において時間生物学を引っ張ってってくれる機関車になってほしいわけです。いま三宅君からペシミスティヴな話が出てしまったので、私のところでそういう話をあまりしたくないので残念なのですが、私も彼と相当議論したのですが、方法論と実際の具体的な内容との結びつきの辺も含め、さらにいまいわれたような臨床への応用、フィードバックについてはぜひこの4人の先生方に大いに頑張ってもらいたいと思います。

**中野座長：**教室にお帰りになって教授との間のお立場もございましょうから、私は実は少し加勢してあげようと思って申し上げます。

昔、心拍数計をつくりあげるときに、ここにいらっしゃる先輩の先生方が、msecはおろか $\mu$ secにまで誤差を一生懸命考えられました。R-R間隔のR-R peakといったって、よくよくみたら、あれはなまっているのですね。だから、どこでやればいいのか、そこまでしなくていいではないか、なぜなら $\mu$ secに相当する生物現象とは何ですか、イオンチャンネルでイオンが動く話ですか、それをしたらおしまいです、と、この話がいつもあったのです。まさに同じことが、新しい物差しの登場で、リズムとか時間とかという話の中で起こってきているにすぎないと私は思っています。ただし $\mu$ secまでの精度保証があればこそmsec、そしてsecで動くようなSTVあるいはLTVというものが我々は安心して評価できるという今日があることは忘れていけないと私は思っています。

ところでペシミスティックなお話ではないですけれども、一つの手法で、きょうはお出しできませんけれども、私自身の経験では、例えば眼球運動等々をstandardizeしていくということで、standardizeしたものから離れていったものの生物学的な意義とか病的な意義とか、追いかける方はたくさんありますので、どうぞ勇気をもって頂き



たいと思います。

**海野信也**：私のデータは動物実験でありまして、はっきりいって今後の動物実験には役に立つかもしれませんが、直接臨床のフィードバックということはむずかしいかもしれません。しかし私は三宅先生のデータで、中毒症の妊婦さんの血圧の変動パターンが夜間で下がってこないというような臨床的にも重要な変化があるということが今回の方法で非常にクリアに示されたのは臨床的に重要だと思いますし、また妊娠中毒症の発症過程においてそれが実際に今後どうなっていくかということも、こうした手法を臨床現場にフィードバックするのに非常に意味あることだと思います。

岡村先生の low frequency component, high frequency component の時系列変化をもしリアルタイムで解析することが可能になれば、現在の heart rate monitoring 特に IUGR で variability が一見減少しているかのようなケースに関しては、より正確な定量的な見通しのよい診断ができるようになる可能性は十分あると思います。

**佐藤 章**(福島医大)：佐藤和雄先生がいわれた臨床的な結びつきがないかというところで岡村先生にまたお聞きしたいのですが、いまお話を聞いてわかったのは、人間の顔はいろいろある、その人間が頭の中で何を考えているかはわからないのがわかるようになってきているわけです。オーバーに言えばそういうふうになってきているわけです。その手法にはいろいろな方法があるかもしれないけれども、具体的にいまどうしろというのではなくて可能性があるかどうかを聞きたいのは、心拍数のいろいろな変化で、現在は臨床でこれは胎児仮死だとかいうことでやっているけれども、その中でも、何でもないと思われているものが CP になる。何かあっても CP になるものとならないものがある。同じ心拍数であっても目にみえない揺らぎというもの、そういう方向を察知できるかどうか、その可能性はどうかということを聞きたいのです。それが察知できるようになれば臨床的に結びつく非常にいい手法ではないかと私は期待していますが、その考えは全くだめでしょ

うか。

**岡村州博**：まさにそれを考えているわけです。例えばいまの FHR モニタリングは、STV とか LTV という話がありますけれども、そうではなくて、現実的な臨床はパターン認識ですから、例えば variability がないと判断をした中で、それを周波数解析しますと low frequency の値はかなり違ってきます。ですから、見た目では周波数変動をなかなか判断できないということがあります。もともと FHR モニタリングもそうですけれども、臨床の積み重ねがないとはっきりしたことはいえないわけです。いまは妊娠週数が早いものでも FHR モニタリングだけではなかなか解析ができないわけですが、そういうものをスペクトル解析し low frequency の値をみることによって、かなりの確率で、これが胎児仮死なのか、それとも単なる未熟性のものなのかという判断ができると私は考えております。

**佐藤 章**：具体的に今後やるとすると、いわゆる PVL になったような子供たちの解析をまずたくさんやるということ、それから将来1,000人くらいの中に1人か2人ぐらいしかいない CP の子供たちの分娩前のデータを解析して積み重ねていったら、うまくいくのではないかと思います。頑張ってください。

**岡村州博**：ありがとうございます。

**池ノ上座長**：そろそろ倉内先生のご発表のほうにもディスカッションを広げていきたいと思えます。

**岡井 崇**：倉内先生のご発表も興味深く聞かせて頂きました。これから質問というかコメントをさせて頂くことはあまり本質とは関係ないことなのですが、最後に先生が示されたデータで、ポッター症候群で羊水中の HGF 濃度が高い、それは尿中に産生されている cortisol が HGF の産生を抑制する、その尿が出ていないからだというようなお話をされて、その cortisol が HGF の産生を抑制するという臨床での一つの徴候に使われたと思うのですが、ポッター症候群というのは異常な状態で、尿が産生されない、羊水の中の物質の濃度をそういうようなかたちでとらえていいのかど

うかということです。全く羊水はないわけですね。

**倉内 修**：私のデータの示し方が悪かったかもしれませんけれども、ポッター症候群の例は羊水中の HGF 濃度ではなくて、ポッター症候群症例の脱落膜をとりまして、その脱落膜から HGF の分泌がどの程度出るかというデータなのです。羊水中の濃度ではないのです。データの示し方が悪かったのかもしれません。

**武谷雄二**（東京大）：先生のお話で HGF が胎児の肺発育の key substance であるというのはよく理解できたのですが、2, 3 教えて頂きたいと思います。まず羊水中の HGF は, hormonal な regulation は decidua からの産生を受けているということですが、ほかの prolactin とか何か他の物質と synchronize した動き、相関がみられたかどうかということが一つです。

**倉内 修**：羊水の HGF は、お示ししましたように妊娠中期にピークをとって以降、妊娠経過とともに減少しますが、prolactin も同じような動態を示す。要するに HGF と prolactin は羊水中の濃度は全く同じ動態を示すということからしまして、妊娠中期はデンヘルターらの報告によれば肺の中に羊水が入っていくということで、prolactin, HGF 両者とも妊娠中期に高いということですので、もう一つの候補ではありますけれども prolactin も同じように何らかの作用を肺に対してやっているのではないかと私は考えております。

**武谷雄二**：私の質問は、羊水中の濃度で HGF と correlation がみられた substance があるかということだったのですが、その点についていかがでしょうか。個々のケースで。

**倉内 修**：一人の患者さんで週数ごとに羊水中の HGF を測定したかということですか。

**武谷雄二**：HGF 以外に何か他の物質との関連をみられたかどうかということですか。

**倉内 修**：ほかのものについてはみておりません。

**武谷雄二**：私たちも以前ラビットの胎仔を用いて、prolactin が胎仔の肺発育、特にⅡ型の細胞の maturation に関わるのではないかという仕事を

したことがあります。先生の in vitro の chamber を用いた assay system で、HGF 以外に他の物質の EGF とか prolactin とか IGF とかの作用をみたことがあるかどうか。HGF に selective かどうかということに関していかがでしょうか。

**倉内 修**：今回は HGF しかみておりません。IGF, EGF, prolactin については私はデータをもっておりません。HGF のみでやりました。

**武谷雄二**：無脳児の肺の maturation が悪いというデータの説明として、羊水中の HGF に曝されていないということですが、当然 prolactin とか thyroxine とか cortisol とかみんな出ていないということで、そのみに帰結できるかどうか。例えば先生のラットで示された広範に endogenous な HGF が肺でもつくられるということで、そのような endogenous な production も、無脳児の場合にはかなり drastic な状態になるので当然変わってきますが、羊水の吸引、それに伴う呼吸運動の抑制による、羊水中の HGF に expose されていないことに帰するという結論でよろしいのかどうか。その辺についていかがでしょうか。

**倉内 修**：先生のおっしゃるとおりでありまして、私も HGF が肺胞に到達しないことだけを、無脳児の組織学的な構造が腺様期のままで全く進んでこないということの原因にするつもりはありません。一つの候補であろうと考えております。なおかつ、本当に呼吸様運動と羊水中の物質が肺胞に到達するか否かについても、しっかりしたデータを私ももっておりませんし、文献的に調べても、呼吸様運動と羊水の流れ、あるいは羊水の流れプラス羊水が肺胞内に取り込まれて羊水中の物質が肺胞に到達するというデータがありませんので、その辺の検討も必要かと思っております。

**中沢和美**（藤田保衛大・坂文種報徳会病院）：三宅先生にご質問します。circadian rhythm の中で深部体温は強力なサイトバーガーというか、睡眠と一緒にかなり強固な circadian rhythm だと思います。それと胎児の概日リズムは強い関連性があるとおっしゃいました。そうしますと、母体側の深部体温リズムに異常がある、例えば季節性の

問題とか、個人的な自律神経のバランスの崩れがたぶん深部体温にいろいろ影響してくると思いますが、その辺のバランスの乱れはやはり胎児の実際の概日リズムに影響するのでしょうか。

**三宅良明**：今回深部体温をとらせて頂いたのは SCN リズムを一番、的確に反映しているということからですが、実際に深部体温に異常が起こるような妊婦さんは今のところ経験がないものですから、そのデータは持ち合わせていません。

**中沢和美**：異常というか、例えば深部体温の深さがありますね。例えば季節性に浅くなったり深くなったりしますし、基礎体温をみても日内の深部体温の高い低いのリズムはかなり個人差があると思うのですが、そういうものが fetus の circadian rhythm に影響するかどうかという程度のことですが。

**三宅良明**：2 例くらい腎盂腎炎で熱発してきた妊婦さんがいまして、当然ながら母体の発熱があれば胎児の心拍が上がるということは皆さんご存じだと思いますが、そういう熱発した患者さんを 2, 3 例でとったのですが、きれいに児心拍と相関を認めました。だからそういう意味では母体体温は胎児の心拍とかなり相関してくると思います。

**中沢和美**：岡村先生への質問ですが、胎児の NST で 30 週くらいからフラットな、いわゆる non REM type の NST が出てくるのですが、それが 40 週になるに従ってだんだん増えていきますが、その辺のフラットな部分と、それから後にくる非常にアップダウンの激しい、あるいは REM 睡眠にあたるような心拍動だと思いますが、その個別の low frequency area の比率とか、そういうものは週数ごとに变化するのでしょうか。

**岡村州博**：週数ごとには検討しておりませんが、REM ですと 28 週辺から出てくると思います。REM の時期では LF area は高くなります。non REM の 5～6 倍くらいに高くなります。

**池ノ上座長**：倉内先生への質問がまだおありだと思いますが、いかがでしょうか。

**金山尚裕**：倉内先生は本日は主に HGF の生理的な面をお話さいましたが、decidua から産生

されるということで、妊娠中期のいろいろな母体疾患、例えば妊娠中毒症とか絨毛羊膜炎等で decidua cell は形態的にもかなり変化しますね。ああいう状況で HGF の産生はどうか、それによって胎児の肺とか腸管の maturation に影響するのかどうかということは、基礎実験あるいは臨床データをおもちでしょうか。

**倉内 修**：そういったデータはもっておりませんが、スペキュレーションでいいますと、絨毛羊膜炎などがあれば、HGF はサイトカインの一種でもありますので、当然羊水中なり頸管内なりの濃度が高くなってくだろうと想像致します。また、これが maturation に絡んでいるかということですが、HGF という物質は成長因子の一つではあるのですが、特異的な作用として細胞の運動を促進させること、あるいは細胞の塊からある組織構造をつくるという機能をもっているサイトカインでありまして、この辺が他のサイトカインと大きく違っていて、HGF がおもしろいサイトカインである原因になるわけです。そういったことから本日は肺の場合は組織学的な構築に非常に重要だというお話をさせていただきました。例えば surfactant なり、そういう肺胞の構造が形成されたあとに出てくる機能的な成熟に関しては HGF は関係ないと思っています。その証拠としまして羊水中の HGF と surfactant も測ったデータがあるのですが、全く相関がないのです。ですからそういった機能的な成熟ということには絡んでいないと思っています。

**杉本充弘**：羊水中の HGF の意義をわかりやすく説明して頂きましたが、羊水量も変動しています。それで HGF の羊水中の濃度が問題なのかトータルとしての量が問題なのか、つまり羊水量の多寡によって影響を受けますから、その点をどのように考慮したらよいかという点で先生のお考えを教えてくださいたいと思います。

**倉内 修**：極端な例で羊水が全くない状態、例えばポッター症候群の肺の組織について我々も 10 検体ほど調べてみたのですが、羊水が全くない状態のポッター症候群でも組織学的な構築はある程度進んでいます。私は破水して長期経っていた症

例の病理検体はあまりみていませんが、組織学的な構築はもう進んでいると思います。要するに羊水量というものは組織学的な構築に対してそんなに大きな作用はもたないだろうと考えております。HGFは妊娠初期のころは腺状構造をしているのですが、それが肺胞構造をとってくる、その構造的な変化を起こすところに何らかの作用をしているのではないかと考えています。

**中野座長：**いまのご質問は私も関心がありまして、こう聞いたのですが間違いないでしょうか。化学調味料みたいに微量で作用するものなのか馬草のようにたくさん食べてエネルギーを求めるのかどちらなのか、はつきりせよといっているのではないかと。そこで先生のパラメーターをみますと、二峰性パラメーターになっていましたね。妊娠週数をとった場合はそうでしたね。HCGは一峰性です。池ノ上先生の話にあったみたいな synchronization とか harmonization という意味で、たくさんのエネルギーを要するから、たくさんの HGF みたいなものが本当に経口腔的に吸引されて現場にいないといけないのかといっているんじゃないか。先程おっしゃったのは、type I, II に epithel が分解して行って、さらに薄くなって血管鞘が出てきて、肺の構造そのものからみたら、もう少し後のほうまでピークがあったりプラトーがあったりしてもいいのではないかなと思うのです。そういう意味からみたら、微量で攻撃するような物質なのか、しょっちゅう local にないといけないものなのか、量的なのか、こういうご質問だろうと思います。

**倉内 修：**中野先生がおっしゃったことは内容が二つあるかと思います。一つは、脱落膜だけの産生能をみるのは臨床的に難しいわけですから、それを羊水でみるとすれば濃度をみればいいのか、羊水量も加味したものでみなくてはいけないのかという産生量の問題。もう一つは、作用での濃度の問題、それはいま中野先生がご指摘された、ある一定の羊水値の濃度があれば十分に生理的な意義が発揮できるのかどうか。そういう二つの問題が入っているかと思います。

**杉本充弘：**in vitro のデータはありましたか。

**倉内 修：**in vitro では、先程申し上げましたが、羊水中に妊娠中期で50ng/ml、妊娠末期で平均をとりますと6です。末期の濃度でも in vitro では効果は発揮します。

**寺尾俊彦（浜松医大）：**そろそろ最後ですから最後っぽい質問をさせていただきます。三宅先生を初め素晴らしい研究を発表して頂いて本当にありがとうございました。ちょっとお尋ねします。例えば時間生物学で、お母さんの diagram があって赤ちゃんの diagram がある、赤ちゃんの diagram はめったなことで時間はずれません、定期的にちゃんと着く。ただし、例えば血圧の可塑性が悪いとか変動幅が少ないとか、要するに時間生物学で時間というものでみると、これを臨床応用して、この赤ちゃんは時間がずれています、だから赤ちゃんは胎児仮死かもしれないというような診断的なアプローチに対してはいささか悲観的であるということなのか。もちろん方法論として岡村先生なら岡村先生の数学的な方法論はよくわかったけれども、時間の diagram のずれというものが、現在において胎児診断学にはたしてどれだけ役立つのか。三宅先生は大変研究をされて、胎児の circadian rhythm はそう簡単に揺らぐものではないという哲学をおもちになったような印象を受けたのですが、いかがでしょうか。

**三宅良明：**私も今回の研究で母児でリズムが狂うということを期待して IUGR とか水頭症で調べたのですが、実際問題として circadian rhythm に関してはずれていないです。ですから circadian rhythm は本来非常に primitive なリズムであるといえると思います。それは逆にいえば、ずれてもらっては困るというところがあって、胎児のリズムはかなり母体に依存しているところがあると思います。そういう意味では、circadian rhythm に関しては、そう簡単にはずれないだろう。ただ臨床的に、例えば母体がいちいち薬を飲んだりした場合、降圧剤にしてもドパミン系の薬とかそういう薬を併用する場合に、多少リズムに影響が出てくる可能性を考えています。

**池ノ上座長：**ただ胎児の評価で、胎児仮死とか hypoxia ばかりではなくて、例えば昼間寝てばか

りいて夜間は起きているような人は社会的にどうもうまくいかないというようなこともあり得るわけで、そのゴールといいますか、私たちがターゲットにしているものも変わっていく可能性があると思うのです。

**三宅良明：**要するに胎児期にちゃんとしたリズムを母体から同調させてもらっていれば、将来その児が母体から孤立して発育する段階で影響してくるだろうということはいえると思います。というのは、NICUなどで未熟児の報告がありますが、constant light の条件にして育った場合と、LD 条件にして昼、夜、リズムをつけて育てた場合では、後々の子供の体重にだいぶ差が出るという報告もあります。もちろん胎内でいろいろなリズム障害を与えるような物質に曝露されたときに、子供が育っていく段階で、思春期くらいまでリズム障害を起こすことは十分考えられると思います。

**池ノ上座長：**三宅先生から少しオプティミスティックなニュアンスをかけたところで、そろそろクロージングに移っていきたいと思います。最後に中野教授にきょうのシンポジウムのクロージングリィマークをお願いしたいと思います。よろしくお願い致します。

**中野座長：**今年は大変 sincere なシンポジストたちに恵まれて、アピールなさるところか少し引っ込んで大変生まじめな回答をされ、座長団のほうにむしろ旗を振り過ぎたような反省がございます。ご勘弁頂きたいと思います。

私たちのリズムは、細胞が分裂する周期が最も基本リズムでありまして、最初の1個の受精卵はそうにして動き出したのだと思います。それがたまたま多細胞生物を組みましたときには、放っておいても基本振動といいますか共鳴、共振というのもありまして、観察可能なリズムがそこにあるわけです。ただ、それをどう organize し regulate するかということで部位が特定され、一番有効性が高いと思われる物質が release されるけれども、それ1個で決して動くはずはない。それがあっても共振とか共鳴があって動いている。これを忘れてはいけないということを、きょうの

皆さん方のお話で強く感じました。

時間といいますけれども、本当かどうか知りませんが、ニュートン時間とライプニッツ時間と二つの考えがあるとしたと、時間を外において投影するという話を冒頭にしましたけれども、この場合は時間を内に取り込んで、関数の中の  $F(T)$  と位置づけた場合にどうなるかというのが時間生物学そのものです。ですから、先程寺尾先生がもう一つペシミスティックにだめだなと確認なさろうとしましたけれども、どっこいその手には私たち座長団は乗りたくありません。

とにかく、いくつも具体的に勉強しました。「子供にリズムはあるのか?」—「イエス」、 「いつ何で示されるのか?」—「心拍、血圧のような我々が理解可能なものでも示されるし、岡村先生がいわれた周波数の級数みたいなものでも示される」、「児のリズムは変わるのか?」—「イエス」、 「それは何によって?」—「母体によって変わる」。こういう話がきょうの中心であったと思います。

光が世の中にあればこそ、母体のリズム、クロック系を発信させて種々のものを動かしながら胎児のほうにコミュニケーションする。胎児はそれを習って circadian をつくりあげていく。そして「いったん壊して」という話が三宅先生からありました。「新生児期に入って再びつくるのである」と。その間に同調因子がある。つまり強制同調が行われているとなりますと、ultradian という小さなものから集合させていって circadian をつくりあげていく。その中間にあって、胎児期だけしかないリズムが、胎児にも母体にもあるのかもしれない。つまり胎児期を胎児としてお母さんのお腹の中で生かして頂くためには、「わたしのお母さんは夜更かしして寝坊だから、わたしは本当は寝たいのに起きていなければいけない同調調節リズムを経て、自分のリズムを獲得する」ということがあってもおかしくない。お母さんのほうからみても、おそらく好き嫌いもあるだろうし、エネルギーの必要性みたいなもの、いろいろな理由から過食したり減食したりみたいなことを続けながら妊娠の期間を送るにあたって、その中で胎児へリクエストしたり供給するための特別な代謝を賦活化させなけ

ればいけない。場合によってはそれがリズムをつくっているのかもしれない。妊娠の期間だけ有効に働いて、同調過程を経て表現されたリズムまでは、きょうは表現できませんでしたが、しかしそういうものがありはしないか。二つ、三つのかけらが出たような気がします。そしてそれこそが、最後に倉内先生の討論になりましたが、HGF にしろ、PGE<sub>2</sub> にしろ、melatonin, dopamine にしろ、物質のレベルで、そしてそれが表現される現象のレベルで、我々が了解可能な妊娠中の特別な現象だということになっていくのだと思います。だからリズムの視点から光を当てて、裏側は何かといたら、妊娠に独特な可逆的な、不可逆的な現

象は何かと特定をしていく、そういう入口の一つになるだろう。これが本日皆さん方のお話を聞いて私の心にとどまったことであります。

とは申せ、きょうはどのような位置づけでそれぞれ皆さん方の心の中にとどめられるかというのは、まさに自由であります。お腹の中の小さな赤ちゃんたちが30数週になりますと外に出る準備だけは完璧に整えている。このことは確信して頂いてよろしいのではないかと思います。

ちょうど時間のようにございますので、突然ですが皆様とシンポジストの方々にお礼を申し上げながらシンポジウム1を終わります。どうもご協力をありがとうございました。