

審査の結果の要旨

氏名 堀越 嗣博

周産期のストレスによりもたらされる胎児・新生児の不可逆性変化をおこす疾患のなかでもっとも深刻である中枢神経系の障害であり、従来のノンストレステストや胎児超音波診断では予測し予防しうることはできないことが明らかになっている。そこで新たに胎児の健康状態を示す指標として胎児に与えるストレスの重症度が判定され、更にそのストレスによって新生児脳性麻痺のような不可逆性の中枢障害がもたらされるかどうか否かを示す判定できるバイオマーカーを見出すことが現在の周産期医学に求められている。

本研究は、胎児を取り巻き、そのほとんどが胎児尿からなる羊水とカテコールアミンとアクチビン、胎児神経系の発生に関与する神経栄養因子、特に **nerve growth factor (NGF)**、**brain-derived neurotrophic factor (BDNF)**、**neurotrophin-3 (NT-3)** の関係に着目し、一過性妊娠ラット子宮血流遮断による子宮内虚血性変化で下記の結果を得ている。

1. NT-3 は子宮内虚血性変化に伴い有意に羊水中の濃度が上昇した。虚血負荷により NT-3 の産出が増えることから羊水中の NT-3 測定は中枢の変化を間接的に知る有用な手段になり得るといえる。NT-3 は胎生期において心血管系、肝臓、膵臓、腎臓などの神経組織でも発現するため、中枢神経系以外で合成されたものとも考えられる。虚血ストレスに対し、これらの末梢組織でも産生増加がおり羊

水中の NT-3 増加をひきおこしているといえる。また低酸素下の羊膜細胞実験において NT-3 が有意に増加しており、一部羊膜由来の可能性も示唆された。

2. アクチビン A は、虚血負荷 24 時間後では差を認めなかったが、48 時間後では有意な上昇を認めた。これは臓器障害発症後に続発的に上昇したものと考えられ胎児臓器障害の指標になり得ると考えられた。
3. ドーパミンは虚血負荷 24 時間後のみ、ドーパミンの代謝産物である DOPAC は、24 時間後及び 48 時間後にも有意差をもって上昇していた。羊水中ドーパミンはストレス負荷を解除すると比較的速やかに正常化する。この両者の関係は低酸素ストレス負荷に対する組織反応の時間的経過を類推するための手掛かりになる可能性を示すものと考えられた。

以上、本論文はストレスによる新生児脳性麻痺のような不可逆性の中枢障害を評価するバイオマーカーにカテコールアミンやアクチビン A、NT-3 などの神経栄養因子がなりうる可能性が示された。周産期医療の次の重大な課題である中枢神経障害の発症予防及び治療判定を行なう新しい方法としての羊水中バイオマーカーの意義を明らかにした。今後更に分析を進めたい。