

神澤医学賞受賞講演

胎児における生理機能の発達と胎児異常の 診断・治療に関する総合的アプローチ

上妻 志郎

東京大学医学部産科婦人科学教室 助教授

まず、第3回神澤医学賞を受賞する榮譽をお与え頂きましたことに対しまして、神澤邦雄理事長はじめ神澤医学研究振興財団関係者各位ならびに選考委員会委員各位に心から謝意を表します。また、今回受賞の対象となった研究はいずれも個人ではできない研究であり、多数の先輩のご指導と同僚研究者の努力の果実というべきものであります。受賞の榮譽をこれらの皆様に捧げるとともに、改めて心から感謝いたします。

母児の健康は双方向的に影響を及ぼすものであり、常に母児をユニットとして眺める視点が必要であります。しかしながら、胎児に関してはアプローチが難しいため、いまだ未知の部分が多いのが実情です。私達は様々な方法を用いて胎児に対しアプローチし、得られた諸情報に基づき胎児の生理学的発達過程を明らかにするとともに、それとの関連で胎児の各種病態の解明に携わってきました。ヒト胎児に関しては超音波断層法を用いた胎児行動観察による中枢神経機能の発達過程に関する研究、動物実験ではヤギ胎仔を用いた人工子宮の開発とそれを用いた胎仔呼吸運動に関する研究、ヒツジ胎仔による慢性実験モデルを用いた心拍数細変動の調節機構に関する研究、胎児脳室周囲白質軟化症の発生機序に関する研究などを行ってきました。

上記研究内容のうち、本日の講演では、人工子宮の開発とそれを用いた生理学的研究ならびに脳室周囲白質軟化症の発生機序に関する研究についてお話ししたいと思います。

1. 人工子宮に関する研究：人工子宮とは、妊娠後半期の胎児を体外循環回路に接続し、母体・胎盤と独立した状態で保育することを目的とした装置であります。私達は、胎齢120日のヤギ胎仔を用い臍帯動静脈に挿入したカテーテルを膜型人工肺を含む体外循環回路に接続し、人工羊水槽の中で長期間保育できる子宮外胎仔保育システムの開発をめざしました。脱血量に応じた血流量調節装置や脱血量自体の調節装置を考案作成することにより、従来は数時間であった保育期間を3週間まで延長することができました(1、2)。また、保育中の一定期間においては、ヤギ胎仔の循環系・内分泌代謝系は胎児としての生理的範

囲内に保たれており、胎児生理学の実験モデルとして本システム保育中の胎児を用いることが可能であることを示しました。本実験モデルの特徴は母体・胎盤因子が除去されていることであり、胎児自身における各種機能の発達や刺激に対する反応を明らかにすることができる点であります。胎児の呼吸運動は間歇的であることが知られており、胎盤からの呼吸抑制因子が重要な働きをしているという説がありましたが、本システム下にあるヤギ胎仔においても脳波パターンと同期した間歇的呼吸運動が観察され、胎盤因子の関与は否定的であることを示しました（3）。

2. 胎児脳室周囲白質軟化症（PVL）の発生機序に関する研究：近年の未熟児医療の著しい発達にも関わらず脳性麻痺は減少せず、その原因の多くをPVLが占めることから、PVLの原因を解明し予防することが周産期医療の大きな課題となっています。PVL発症時期からその3分の1は出生前に既に発生していると考えられておりますが、胎児に関する研究は遅れています。私達はヒツジ胎仔慢性実験モデルを用いてPVLの発生機序に関する研究を行いました。胎仔慢性実験モデルとは、各種電極・カテーテルを装着した胎仔を子宮内に戻すことにより母体外から生理的な胎児情報を得ることのできる動物実験モデルであります。子宮内での臍帯圧迫がPVL発生の一因となっている可能性を示唆する臨床データに基づき、人工的に臍帯圧迫を加え、それがヒツジ胎仔の中枢神経系に及ぼす影響について検討しました。反復臍帯圧迫を加えることによりPVL病変が発生すること、さらにPVLの発生には臍帯圧迫負荷前の準備状態が必要であることを明らかにしました（4、5）。今後は、PVL発生予防法の開発に向けて、研究を続けていきたいと考えております。

参考文献

1. Kuwabara Y, Okai T, Kozuma S, et al. Artificial placenta: long-term extrauterine incubation of isolated goat fetuses. *Artif Organs*. 1989;13(6): 527-31.
2. Unno N, Kuwabara Y, Kozuma S et al. Development of an artificial placenta: survival of isolated goat fetuses for three weeks with umbilical arteriovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*.1993;17(12): 996-1003.
3. Kozuma S, Nishina H et al. Goat fetuses disconnected from the placenta, but reconnected to an artificial placenta, display intermittent breathing movements. *Biol Neonate*. 1999;75(6):388-97.
4. Ohyu J, Marumo G, Kozuma S et al. Early axonal and glial pathology in fetal sheep brains with leukomalacia induced by repeated umbilical cord occlusion. *Brain Dev*.1999;21(4):248-52.
5. G Marumo, S Kozuma et al. Generation of periventricular leukomalacia by repeated umbilical cord occlusion in near-term fetal sheep and its possible pathogenetical mechanisms. *Biol Neonate*. 2001;79(1): 39-45.