

臍帯血、羊水、母体血および母乳におけるコルチゾールとプロラクチン濃度の
周産期要因との関連に関する研究

(Studies on cortisol and prolactin concentrations in umbilical cord blood,
amniotic fluid, maternal blood, and breast milk related to perinatal factors)

学位論文の内容の要約

獣医生命科学研究科 応用生命科学専攻 博士後期課程 平成 23 年入学

佐 野 葉 子

(指導教員：田中 実)

第1章：緒言

プロラクチンは主に脳下垂体の前葉から分泌されるホルモンで、乳汁分泌の促進に働くホルモンとして知られているが、養育行動の誘発やストレス応答等の脳機能制御、浸透圧調節、免疫機能調節等多様な生理作用を有している。また、コルチゾールは副腎皮質ホルモンの一種で、エネルギー代謝の調節に働き、ストレスに応答して分泌が増加する。ヒトにおける分娩時には母体がいわゆる陣痛という大きな痛みのストレスを受けるが、胎児も子宮の収縮による圧迫ストレスを受けていると考えられる。そこで本研究は、プロラクチンとコルチゾールの分泌のストレス応答性に着目し、分娩直後の新生児の臍帯血と羊水の両ホルモン濃度と分娩時間および分娩様式との相関を調べた。また、授乳期においてプロラクチンは母体血のみならず母乳中にも高濃度に分泌されている。近年、ラットにおいて、出生後の母乳中のプロラクチンの摂取が成体期の母性行動やストレス耐性に影響することが報告され、母乳中のプロラクチンの生理的役割の重要性が注目されている。しかし、ヒトにおける母体血と母乳のプロラクチン濃度の関連については明らかになっていない。そこで、授乳期の母体血と母乳のプロラクチン濃度の相関を調べた。

なお本研究は静岡県富士宮市立総合病院の倫理委員会の承認を受けて行い、検体および分娩状況の提供者には口頭で書面にて説明を行い、書面への自筆での署名により承諾を得た。

第2章：臍帯血のコルチゾールおよびプロラクチン濃度と分娩様式および分娩所要時間との相関

経膣分娩後の臍帯より臍帯血を採取し、遠心分離により血漿を得た。コルチゾール濃度は、TFB社のコルチゾールキット：FTAを使用し放射免疫測定法（Radioimmunoassay:RIA）で測定した。プロラクチン濃度はロシュ・ダイアグノスティック株式会社のエクルーシス試薬プロラクチンⅢを使用し電気化学発光免疫測定法（Electro Chemiluminescent Immunoassay :ECLIA）で測定した。データはSPSS vr15 for Windowsを使用し、T-testおよびスピアマンの順位相関にて統計処理を行った。

ヒトにおける分娩は3期に分けられる。第1期は規則的な子宮収縮の開始から子宮頸部の全拡張まで、第2期は子宮頸部の全拡張から分娩まで、第3期は分娩後胎盤が排出されるまでである。まず、分娩様式と新生児の臍帯血のコルチゾールおよびプロラクチン濃度の関係を調べたところ、コルチゾール濃度は正常分娩よりも吸引分娩の方が有意に高かった。プロラクチン濃度には両分娩様式間で有意差はなかった。吸引分娩は母親の自力分娩が困難な時にとられる処置であるが、生まれてくる新生児にとってはストレスが大きいと思われる。

ついで自然分娩におけるコルチゾールとプロラクチンの臍帯静脈血濃度と分娩所要時間との相関を調べたところ、コルチゾール濃度は分娩第1期から第3期までの分娩総所要時間と正の相関があり、胎児が子宮内での圧迫を強く受ける分娩第2期の所要時間との相関はより強かった。したがって分娩時においては母体のみならず、胎児もストレスを受けていると考えられる。一方、臍帯血のプロラクチン濃度は分娩総所要時間および分娩第2期の所要時間ともに弱い相関がみられた。プロラクチンの分泌のストレス応答は一過性であり、長期の分娩期間のストレスにおいてはその応答性には個体差が大きいため相関が弱いと思われる。

第3章：羊水中のコルチゾールおよびプロラクチン濃度の分娩様式および分娩所要時間との相関

羊水を分娩時における自然破水あるいは人工破水時に採取した。羊水中のコルチゾールとプロラクチン濃度の測定は第2章に記述した方法で行なった。両ホルモン濃度と分娩様式との関係を調べると、いずれも吸引分娩のほうが自然分娩よりも有意に高かった。また、分娩所要時間との相関を調べたところ、コルチゾール濃度には相関が認められ、臍帯血濃度の場合と同様に分娩第2期の所要時間とより強い相関があった。羊水中のコルチゾールは胎児の尿由来であるため、コルチゾール濃度の増加は分娩時における胎児のストレス応答を反映していると考えられる。一方、羊水中のプロラクチン濃度には分娩所要時間との相関はみとめられなかった。羊水中のプロラクチンは子宮の脱落膜由来であり、プロラクチンの分泌はストレス応答性ではないと思われる。

第4章：授乳期の母体血と母乳中のプロラクチン濃度の相関

母乳のプロラクチン濃度は分娩後の数日間著しく増加している。プロラクチンは母体血から母乳に移行することが知られているが、母乳のプロラクチン濃度と母体血のプロラクチン濃度の関連はよくわかっていない。そこで、分娩4日目に採取した母体血と母乳のプロラクチン濃度の相関について調べた。プロラクチン濃度の測定は第2章に記述した方法で行なった。まず、授乳前の母乳（前乳）と授乳後の母乳（後乳）のプロラクチン濃度の比較を行ったところ同一個人における前乳と後乳のプロラクチン濃度にはほとんど差がなかった。そこで初産婦と経産婦における母体血と後乳のプロラクチン濃度の関連を調べたところ、初産婦と経産婦ともに母乳と母体血中のプロラクチン濃度には正の相関が認められ、初産婦のほうがより強い相関があった。母乳哺育は乳児の免疫機能の増強や母親の乳がんおよび卵巣がんのリスクの減少等の効果が知られている。また近年、母乳中のプロラクチンの摂取が子の成長後の栄養状態あるい

は母性行動やストレス耐性等の脳機能に対してエピジェネティックな効果を有することが示唆されており、母乳中のプロラクチンの生理作用が注目されている。したがって、今後母乳中のプロラクチンを増加させる母体における要因を明らかにしていく事が重要である。

第5章：総括

本研究においてまず、分娩直後の臍帯血におけるコルチゾールおよびプロラクチン濃度と分娩様式および分娩所要時間との相関を調べたところ、コルチゾール濃度は自然分娩よりも吸引分娩のほうが有意に高く、また、分娩総所要時間と正の相関が認められた。中でも胎児が子宮内での圧迫を強く受ける分娩第Ⅱ期の所要時間と強い相関があった。この結果より分娩時は母体のみならず、胎児もストレスを受けていると考えられる。一方、プロラクチン濃度は分娩様式による差は無く、また、分娩時間との相関も認められなかった。プロラクチンはストレスに応答して分泌の増加することが知られているが、その応答が一過性であり個体ごとの測定値がばらつく可能性が大きいため相関は認められなかったと考えられる。

分娩直後の羊水におけるコルチゾールおよびプロラクチン濃度と分娩様式および分娩所要時間との相関を調べたところ、コルチゾール濃度も臍帯血と同様吸引分娩のほうが有意に高く、分娩所要時間と正の相関が見られた。羊水のコルチゾールは胎児の尿由来であり、羊水のコルチゾール濃度も胎児へのストレスの強さを反映していると思われる。一方、羊水のプロラクチン濃度は自然分娩よりも吸引分娩のほうが有意に高かったが、分娩所要時間との相関は認められなかった。羊水中のプロラクチンは母体における子宮の脱落膜由来であり、プロラクチン分泌のストレス応答性はないと考えられる。

授乳期の母体血と母乳中のプロラクチン濃度には正の相関が認められ、母乳中のプロラクチンは母体血由来であることが支持された。母乳中のプロラクチンは乳児の成長後の栄養状態や脳機能に対しエピジェネティックな作用を及ぼすことが示唆されている。従って母乳中へのプロラクチン分泌が充分でない場合には授乳期の母体におけるプロラクチン分泌を高めることが必要である。しかし、脳下垂体におけるプロラクチン分泌の促進因子は未だ不明であり今後の解明が待たれる。

以上のように、本研究において、ヒトの分娩時の臍帯血、羊水、母体血および母乳におけるコルチゾールとプロラクチン濃度の測定と解析を行なうことにより、分娩時間の長さや胎児へのストレスの強さとの相関ならびに母体血と母乳間のプロラクチン濃度の相関を明らかにすることができた。これらの知見は今後のヒトにおける分娩と哺乳のあり方を考える上での有用な知見となる。