

論文審査の結果の要旨

申請者名 佐野葉子

本論分はヒトの分娩時の胎児のストレス応答度を明らかにするためストレス応答ホルモンであるコルチゾールとプロラクチンの分娩後の臍帯血と羊水中の濃度の分娩要因による変動を調べ、さらに授乳期に大量に母乳中に分泌されるプロラクチンの母体依存性を明らかにするため母乳と母体血のプロラクチン濃度の相関を調べたものである。

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。また、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。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様式および分娩時間との相関を調べた。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、動物実験において、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。ヒトにおいて母体血プロラクチンが母乳中に移行することが知られているが、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。

なお本研究への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る承諾を得、倫理委員会の承認を得て実施された。

まず、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を調べるため、経膣分娩後の臍帯より臍帯血を採取し血漿中のコルチゾールとプロラクチン濃度を測定した。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された。ヒトにおける分娩は3期に分けられ、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く、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ことが示唆された。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期までの総分娩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がよ

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、胎児も圧迫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には分娩所要時間との相関はみられなかった。プロラクチンの分泌のストレス応答は一過性であるため、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と考えられ、プロラクチン濃度はストレス度の指標には適さないことが判明した。

ついで、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を調べた。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、コルチゾールとプロラクチン濃度を測定した。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、プロラクチン濃度には分娩所要時間との相関はみられなかったが、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期の所要時間と高い相関がみられた。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は母体子宮の脱落膜由来であり、分泌のストレス応答性は不明である。

次に授乳期の母体血と母乳中のプロラクチン濃度の相関を調べた。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おり、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、しかし、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。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おり、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いる。このように乳児の成長後に重要な影響を及ぼすことが示唆される母乳中のプロラクチンの十分な分泌のためには母体におけるプロラクチン分泌の促進要因を明らかにすることが重要である。

以上の研究結果を総括すると、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示唆された。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と考えられる。また、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ると、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 cortisol は胎児の尿由来であり、羊水の cortisol 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 prolactin 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 prolactin は母体における子宮の脱落膜由来であるが、脱落膜における prolactin 分泌のストレス応答性については不明であり今後解明すべき課題である。一方、授乳期の母体血と母乳中の prolactin 濃度には正の相関が認められ、母乳中の prolactin は母体血由来であることが支持された。母乳中の prolactin 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。従って母乳の分泌量とともに母乳中の prolactin 濃度に影響する母体因子の解明が重要となる。

以上のように、本論文は、ストレス応答ホルモンである cortisol と prolactin の分娩後の臍帯血と羊水中の濃度の解析から分娩中は胎児も分娩要因と関連したストレスを受けていること、さらに母乳中に分泌される prolactin の濃度は母体血中の prolactin 濃度に相関することを明らかにしたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。

よって審査委員一同は、本論文が博士（応用生命科学）の学位論文として十分な価値を有するものと認め、合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

申請者氏名 佐 野 葉 子

成 績 : 合 格

審査委員一同は、平成27年1月20日、学位論文審査申請者に対し、論文の内容ならびに関連事項について試験を行った結果、本申請者が博士（応用生命科学）の学位を受けるに必要な学識を有するものと認め、合格と判定した。