

学 位 申 請 論 文

ラットにおけるパラコートの胎子動脈管  
収縮作用に関する実験的研究

[論文要旨]

1998

本 谷 真 澄

胎子は栄養分や酸素を母体から胎盤をとおして吸収しており、また、羊水中で生活しているため肺は機能していない。そのため、末梢から心臓へ送られた血液は肺を経由せず、成体で見られる循環とは異なる独自の循環系を持っている。胎子循環の特徴のひとつとして動脈管の存在がある。動脈管は肺動脈を直接大動脈へと結ぶ太いバイパスで、胎子循環系の重要な役割を果たしている。また、動脈管は胎生期においては拡張し肺への血液流入を大部分阻止する役目を果たしており、出生後は呼吸の開始とともに次第に収縮閉鎖し動脈管索として遺存する。

この動脈管は胎子血液PO<sub>2</sub>が低いことと、胎子と胎盤で生合成されるプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)の作用によってその拡張が維持されているが、近年、インドメタシンなどの抗炎症薬がPGE<sub>2</sub>の合成を阻害することによって、動脈管に対して収縮作用を持つとの報告がなされた。胎生期における動脈管の収縮は胎子肺高血圧症を引き起こしその影響は出生後も残ることから、動脈管に対するインドメタシンと同様の作用を持つ種々の化学物質の検索が注目されるようになった。

本研究に用いたパラコート (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridylium) は有効性の高い除草剤として今日なお、世界中で使用されている。パラコート毒性の標的器官は肺であり、出血や水腫といった急性期の変化を特徴とする。また、ヒトではこの初期の変化の後に致死的な経過をとる肺線維症が誘発されることが知られている。一方、胎子に対するパラコート毒性は、成体に対する毒性に比べ比較的低いと考えられているが、胎子動脈管への影響に関する報告はない。そこで、本研究はパラコート (PQ) の胎子に対する毒性、とくに動脈管に対する作用およびその機序についてラットを用いて究明した。

第1章では、妊娠ラットおよび胎子でのPQの動態を調べるために、妊娠21日の母親ラットにPQ 25 mg/kg を皮下投与し、その後の母体および胎子の血漿中PQ濃度を測定した。その結果、母体の血漿中PQ濃度は、投与後1時間において最高血漿中濃度を示し、その後急速に低下し、6時間以降は24時間までゆるやかな減少を示した。一方、胎子においては、最高血漿中濃度は投与後2時間に観察され、その後はゆるやかに減少した。母体と胎子の血漿中PQ濃度の推移を比較すると、最高血漿中濃度では、母体の $43.65 \pm 4.76 \mu\text{g/ml}$  に対し胎子では $3.35 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$  と低く、また、投与後24時間では母体 ( $0.83 \pm 0.32 \mu\text{g/ml}$ ) と比べて胎子 ( $1.51 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ ) の血漿中PQ濃度がより高かった。このように、PQは容易に胎盤を通過し胎子へ移行すること、また、母体と比べ胎子では血漿中濃度は低いものの、その排泄は

非常に遅く、血漿中濃度が長時間維持されることを明らかにした。

第2章では、PQが胎子動脈管に対し収縮作用を有するかどうかを調べるために、妊娠21日の午後1時を剖検時間として、その1、3、6および24時間前に母親ラットにPQ 2、7および25 mg/kg を皮下投与し、胎子動脈管の内径の変化を急速全身凍結法にて計測した。その結果、PQ 2 mg/kg 投与群では対照群に比べ有意な差はみられなかったが、PQ 7 mg/kg 投与群では投与後3時間に動脈管の有意な収縮がみられた。PQ 25 mg/kg 投与群では投与後3および6時間に有意な収縮がみられた。これらの結果から、PQは妊娠末期のラット胎子の動脈管に対して強い収縮作用を持つこと、また、この収縮作用は用量依存的な変化であることを立証した。

第3章では、PQの動脈管収縮作用が胎生期のいつの時期に感受性を示すのかを明らかにするために、妊娠19、20および21日の母親ラットにPQ 25 mg/kgを皮下投与し、その3時間後の胎子動脈管の内径の変化を急速全身凍結法にて計測した。その結果、胎齢19日2/3、20日および21日の胎子動脈管では収縮がみられたが、胎齢19日1/2の胎子動脈管においては観察されなかった。したがって、胎子動脈管のPQに対する感受性の臨界期は、胎齢19日1/2と19日2/3の間にあることを究明した。

第4章では、PQによって一旦収縮した動脈管のPGE<sub>2</sub>に対する反応性を検討するために、妊娠21日のラット母体にPQ 25 mg/kg を皮下投与してから2時間後、胎子に直接PGE<sub>2</sub>を皮下注射し、その1時間後の胎子動脈管の内径を測定した。その結果、PQを投与した母体の胎子の動脈管は対照群と比べて有意に収縮していたが、母体PQ投与後、PGE<sub>2</sub>を投与した胎子動脈管は対照群と同様に拡張していた。

第5章では、プロスタグランジン合成酵素であるプロスタグランジンエンドペルオキシドシンセターゼ（シクロオキシゲナーゼおよびヒドロペルオキシダーゼ）に対するPQの*in vitro*における影響を検討した。すなわち、アラキドン酸を基質として、PQ存在下でプロスタグランジンエンドペルオキシドシンセターゼを含有するヒツジ精囊ミクロソームを作用させて、PGG<sub>2</sub>およびPGH<sub>2</sub>の生成量を測定した。その結果、PGG<sub>2</sub>およびPGH<sub>2</sub>の生成量はPQ存在下においても影響を受けなかったことから、PQはプロスタグランジン合成酵素に対して影響を与えない（*in vitro*）ことを明らかにした。

第6章では、*in vivo*におけるPQのPGE<sub>2</sub>に対する作用を検討するため、妊娠21日の母親ラットにPQ 25 mg/kg を皮下投与し、その3時間後の母体および胎子の血漿中PGE<sub>2</sub>濃度をRIA法を用いて測定した。その結果、母体および胎子の血漿中PGE<sub>2</sub>濃度は対照群との間で有意な差は認められず、PQは

in vivoにおいてもPGE<sub>2</sub>に対して影響を及ぼさないことを立証した。

以上、本研究では

- 1) PQはラット母体に皮下投与した時、胎子に移行すること。
- 2) PQを妊娠末期のラット母体に投与すると、その子の動脈管に用量依存的な収縮を引き起こすこと、また、この動脈管の収縮は可逆的な変化であること。
- 3) PQのラット動脈管収縮作用の臨界期は、ラットにおいて胎齢19日1/2から胎齢19日2/3の間にあること。
- 4) PQは in vitro において、プロスタグランジン合成酵素（プロスタグランジンエンドペルオキシドシンセターゼ；シクロオキシゲナーゼおよびヒドロペルオキシダーゼ）に対して影響を及ぼさないこと。
- 5) PQはラット母体に投与しても、その子の血漿中PGE<sub>2</sub>濃度には影響を及ぼさないこと。

を証明した。

このように、筆者は、パラコートが胎子動脈管に対して収縮作用のあることを明らかにし、さらに、このパラコートの動脈管収縮作用の機序はPGE<sub>2</sub>を介したものではないことを立証した。