

氏名・(本籍)	太田 茂 (京都府)
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第45号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	昭和63年9月29日
学位論文題目	乳仔期の合成ACTH大量投与が脳組織発達におよぼす影響に関する研究

審査委員	主査教授	越智淳三
	副査教授	島田司巳
	副査教授	挾間章忠

論文内容の要旨

〔目的〕

ACTH (Corticotropin : Cortrosyn Z[®]以下ACTHと略)はWest症候群の治療の第1選択薬として広く用いられている。ACTHはWest症候群に特有な異常脳波である hypsarhythmia を改善するとともに、発作の抑制効果も高い。しかしながら、ACTH療法によるこのような初期効果も、長期的には精神運動発達面での予後改善につながらないといわれている。さらに、ACTH療法後、一過性に脳萎縮に陥ることもCTにより明らかにされている。これらの事実はACTH投与が発達途上にある神経細胞に何らかの障害を惹起する可能性を示唆しているが、いまだこの点についての十分な検索はなされていない。本研究ではマウス仔獣を用い、乳仔早期のACTH大量投与が大脳皮質神経細胞の発達に如何なる影響を及ぼすかを定量的に検索した。

〔方法〕

本実験には全てICR - JCL系哺乳マウスを用いた。

投与したACTH製剤はtetra - cosactide acetate (第一製薬)で1mlが天然ACTH - Z製剤20単位に相当する。あらかじめ予備実験によって、生後7日目からACTH 1.0単位/日の5日間連続投与が本実験の目的上至適であることが判明したため、本実験では生下時を0日として生後7日目よりACTH 1.0単位を5日間背部皮下注射した。対照群には生食液を同量(0.05ml)同様に投与した。ACTH処置群および対照群ともに一匹の親マウスに仔獣10匹を哺乳させた。両群につき、経日的に体重測定を行なうとともに、生後6, 9, 14, 20および40日目に脳計測および脳重量(全脳湿重量)の測定を行なった。また、大脳皮質錐体細胞の樹状突起の発達に及ぼす影響を検索するため生後20, 30, 40, 60および120日に両群マウスを屠殺し、Shollの変法に従い大脳皮質知覚運動領野のGolgi - Cox染色を行なった。Golgi - Cox染色標

本の大脳皮質第Ⅲ層および第Ⅴ層の錐体細胞につき、細胞体の中央から $30\mu m$ 毎に描いた同心円上と交叉する樹状突起の数を算定した。

髄鞘形成への影響を検索するため、両群マウスを生後 11, 20 および 30 日に屠殺した。直ちにグルタルアルデヒド固定後、型通り延髄下端錐体路の超薄切片を作製し、有髄神経線維のミエリン層数を算定した

さらに、ACTH 投与が乳仔期の反射の消失及び獲得に及ぼす影響を Fox の方法に従い検討した。

〔結果〕

ACTH 処置群の体重増加は対照群に比し不良であったが生後 40 日になると両群間に有意差は認められなくなった。脳重量は生後 9, 14 日目に ACTH 処置群において有意な増加不良がみられたが、以後、有意差は認められなくなっていった。

大脳皮質知覚運動領野の錐体細胞樹状突起の分岐・伸展は、生後 20 日から 40 日目までは細胞体から $30\sim 120\mu m$ の距離において両群間に有意差が認められ、ACTH 処置群においては著しい低下がみられた。しかし、その後両群間の差は日齢とともに漸次改善し、生後 60, 120 日では、ACTH 処置群の樹状突起の分岐・伸展がやや劣るものの、有意差はほとんど認められなくなった。

ミエリン層数の検索では、生後 11 日には両群間に差を認めなかったが、生後 20 日では対照群のピーク層数が増加したにもかかわらず、ACTH 処置群のピークには変化を認めなかった。生後 30 日には両群間の差は認められなくなった。

反射行動への影響については、ACTH 処置群において原始反射の完全消失が遅延するとともに、獲得反射の完全獲得が遅延した。

〔考案〕

ACTH が中枢神経系に及ぼす影響については、成熟ラット脳については蛋白合成の増加および RNA と DNA 合成能の促進などが報告されている。一方、発達途上の中枢神経系に対する影響に関しては、脳重量低下（増加不良）、水分含量低下、髄鞘化の指標の 1 つである 2', 3' - cyclic nucleotide 3' - phosphohydrolase (CNP ase) 活性の低下、行動学的な多動症 (hyperkinetic behavior) などが報告されてきた。しかしながら、ACTH がニューロンの形態学的発達に及ぼす影響を定量的に検索した報告はみられない。本実験では乳仔期の ACTH 投与は大脳皮質錐体細胞の樹状突起発達およびミエリン形成を抑制するが、その発達抑制は後に改善することがしめされた。また、反射行動学的にも、初期に有意な抑制がみられることが明らかにされた。

〔結論〕

1. 乳仔期の ACTH 投与の影響を組織学的、ならびに、反射行動学的に検索した。
2. 乳仔期の ACTH 投与は神経系の発達に対して抑制的に作用した。また、反射行動学的にも発達の遅延を惹起した。これらの作用はいずれも一過性で後に改善がみられた。

学位論文審査の結果の要旨

この研究は、West 症候群の第一選択治療薬として使用されてきた ACTH の副作用を明らかにするため、乳仔期マウス脳に対する ACTH の脳発育に及ぼす影響を、形態学および反射行動学的に追究したものである。

著者は、生後 7 日目から連続 5 日間 ACTH を大量 (1.0 u/日) 投与した群 (ACTH 処置群) と正常の対照群とを比較検索した。

ACTH 処置群では、処置後しばらくは体重、脳容積、脳重量の増加はいずれも対照群に比して劣っているが、やがて対照群に追いついてくる。

大脳の知覚運動皮質の錐体細胞の樹状突起の伸展・分岐状態を渡銀法で検索したところ、生後 20~40 日では、処置群で樹状突起の発育が有意に抑制されていた。しかし、処置後 2~4 ヶ月で処置群と対照群との間にはほとんど有意差は認められなくなる。

また、延髄錐体の錐体路線維の髄鞘形成を電顕で検索した結果、当初は処置群の方が髄鞘形成は明らかに不良であったが、1 ヶ月後には両群はほぼ同じような像を示した。

反射行動についても、処置群では原始反射の消失が遅く、獲得反射の完全な出現もおくれ気味であった。

以上のように、形態的にも機能的にも、ACTH は明らかに脳の発育に対し一時的にはあるが抑制作用を示すため、West 症候群のけいれん発作をおさえるための ACTH の使用は慎重にすべきである、というのが著者の主張である。

この研究は、小児科学とくにその神経病学の領域に貢献するところ大であり、医学博士の学位を授与するに値するものと認められる。