



Title	Maternal methamphetamine administration during pregnancy influences on fetal rat heart development
Author(s)	井上, 裕匡
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45364
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	井上裕匡
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第18099号
学位授与年月日	平成15年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科社会医学専攻
学位論文名	Maternal methamphetamine administration during pregnancy influences on fetal rat heart development (妊娠中の覚醒剤使用はラット胎仔心の発育に影響を与える)
論文審査委員	(主査) 教授 的場 梁次 (副査) 教授 三木 直正 教授 堀 正二

論文内容の要旨

〔目的〕

近年、再び覚醒剤乱用者が増加しており、第3次覚醒剤乱用期と言われている。その特徴は若年者、特に若年女性に乱用者が急増していることである。覚醒剤からの離脱は容易ではなく、これら若年女性が妊娠中にも覚醒剤を使用することが大いに考えられ、覚醒剤の胎児への影響は無視できない問題である。

今回、ラット妊娠モデルを作成、妊娠期間中に覚醒剤を連日投与し、得られた新生仔の心臓について遺伝子学および形態学的検索を行い、その影響について検討した。同時に母胎への影響を検索するため、ホルモン量の測定を行った。

〔方法・結果〕

Wistar系雌ラット(第11～12週齢)に対し、vaginal plugを確認したものを妊娠第0日とし、実験群として出産日までの20～21日間連日1 mg/kgの量の塩酸メタンフェタミンを腹腔内投与した。対照群として、生理食塩水を腹腔内投与した。新生仔は生後0、2、5、9、14、56日目にそれぞれ処理し、実験に使用した。

1) 形態学的検索

得られた新生仔について体重、心重量、心重量/体重比を測定したところ、生後0日で体重・心重量は実験群で増加傾向にあったが、逆に心体重比は実験群で減少傾向であった。また、病理組織学的検索では、実験群に心筋細胞の肥大・好酸性変化、錯綜配列を認めた。

2) 遺伝子学的検索

各群の心室筋において、収縮蛋白系であるミオシン重鎖(myosin heavy chain: MHC)のアイソフォームである α および β -MHC mRNAを定量的RT-PCR法を用いて定量したところ、生後0日で α -MHC mRNAは実験群が対照群に比べて有意に発現量が増加し、一方、 β -MHC mRNAは両群間に差を認めなかった。

両群間において、これらの差は生後9～14日日には認められなくなった。

3) 母胎ホルモンの定量

妊娠第 16 日目の妊娠ラットより得られた血液について、甲状腺ホルモン (T3 および T4)、テストステロン、プロゲステロンを測定したところ、T4 およびプロゲステロンが実験群で有意に低下していた。

〔総括〕

本研究で、妊娠中の覚醒剤使用が胎仔の心臓発育を障害することが、形態学的および遺伝子学的に示された。さらに、これらの障害は覚醒剤による直接作用とともに母胎環境の変化などの間接作用も影響している可能性が示唆された。

また、本研究では新生仔心筋は、障害に対する可逆性を備えている可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、現在社会問題となっている覚醒剤乱用に関して、妊婦が妊娠期間中に覚醒剤を使用した場合の、胎児の心臓に対する影響について明らかにするため、動物を用いて研究したものである。

妊娠中のラットに 1 mg/kg の覚醒剤を長期投与することで、胎仔全体の成長は促進しているが、心臓の発育が身体発育に比べ遅れていることを示し、形態学的には心筋細胞の障害が生じていることを認めた。一方、遺伝子レベルでは、収縮蛋白系ミオシン重鎖 (MHC) 各アイソフォームの発現量を定量した結果、 α -MHC および β -MHC mRNA が共に発現が増加しているといった、形態学的変化に相応する遺伝子発現が見られることを見いだした。これらの変化は生後 14 日目に見られなくなっており、この結果より幼若な心筋細胞の持つ可逆性が、形態学的および遺伝学的に認められた。

また、母胎への影響について、内分泌系への影響という視点から検索した結果、覚醒剤投与により、甲状腺機能や胎盤機能の低下を示唆する結果を得、これらも胎仔心の発育に影響を与える可能性があるものと考えた。

この結果は、今後増加していくと予想される覚醒剤乱用に対して警鐘となるもので法医学、さらには社会医学として重要な事項であると考えられる。

以上より、本研究は学位の授与に値すると考えられる。