

経周期における局在の変動, 及び, hormone の withdrawal から bleeding の間に介在する PGs の役割の解明を試みた。

2) 方法: 正常月経周期を有する婦人の子宮内膜を使用した。組織は, 摘出後, 10%ホルマリンにて固定を行ない, クリオスタットで切片を作成した。buffer で洗った後, 蛍光抗体液 (抗  $\text{PGF}_2\alpha$  抗体) を切片上にかぶせ, 染色終了時, buffer でよく洗った。切片を, 直ちにグリセリンで封入し, 蛍光顕微鏡で観察した。

3) 成績: 月経周期に伴う子宮内膜中 PGs の局在を, 蛍光抗体法にて検討した結果, 卵胞期に比較して, 黄体期, 特に末期の子宮内膜では, その表面及び内膜腺の周囲に, 著明な PGs の局在を証明し得た。なお, 血管周囲の PGs の液在は, 盲蛍光のため, 明らかにしえなかつた。

4) 独創点: 性周期における, ヒト子宮内膜 PGs の局在を, 蛍光抗体法直接法で証明した点と, その局在の証明から, 月経発来機構を解析せんと試みた点。

質問 (宮崎医大) 森 憲正

分泌期内膜に PG が特に増加する機序をどのようにお考えですか。

答弁 (名古屋大) 松川 良治

外的な estrogen にて, PG synthesis が高くなるわけだが, ヒト性周期における黄体期には, PG は増加するので, この discrepancy は, 今後, hormone の level で検討したい。内膜腺での増加についても, その機序は明らかでなく, 今後, hormone との関係で検討したい。

質問 (東京大) 佐藤 和雄

Histochemistry ではその固定が大切と思いますが, PG の場合割合水溶性ですので, その点について固定の際特に注意された点をお教え下さい。

答弁 (名古屋大) 松川 良治

前回報告した通り, いろいろな検討の結果 10% formalin にて固定し施行した。つまり, 固定→切片→染色, 切片→固定→染色の 2 通りに, 95%エタノール, 10%フォルマリン PBS 等で検討した。

233. プロスタグランディン誘導体 (ONO-802) のニホンザル子宮, 腸管, 膀胱, 各筋活動及び血圧に及ぼす影響

(京都大霊長類研) 大島 清

(京都大) 麻生 武志

(小野薬品中央研)

松本公一郎, 津田 健, 柴田 邦治

まず, 子宮, 腸管, 膀胱, 血圧に対する新規  $\text{RGE}_1$  誘導体 (Ono-802) の影響を見るために, 6頭の非妊娠ニホンザルを使用した。ケタラルール持続麻酔下のサルの子宮, 胃, 回腸, 結腸筋電図, 膀胱圧及び血圧をポリグラフで同時記録した。Ono-802の少量 ( $0.2\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$  の約1/100量) の静脈内投与で, 子宮活性は著明に増強するが, 胃, 腸管, 膀胱及び血圧への影響は極めて少ない。この結果は,  $\text{PGF}_2\alpha$  ( $25\mu\text{g}/\text{kg}$ ) が血圧や膀胱圧を急激に上昇させ, 消化管活動を昂める作用や,  $\text{PGE}_1$  ( $5\mu\text{g}/\text{kg}$ ) が血圧を下降させ諸臓器機能を昂進させる作用と全く対照的である。

次に Ono-802 の腔内投与による流産実験に妊娠収期から中期 (妊娠27日~145日) の8頭のニホンザルを使用した。うち3頭は子宮筋電図を連続的に記録した。Ono-802 は,  $20\sim 50\mu\text{g}/\text{kg}$  を3時間間隔で1日3~4回腔内に投与し, 胎児排出と同時に中止した。投与後約3~5分で, 子宮内圧は著明に hypertonic な上昇を示し, 約2.5~3時間続く。腔出血の開始は, 初回投与後, 3~7時間で見られ, 胎児の完全な娩出は26時間前後に起つた。更に5頭のニホンザルから妊娠中及び流産実験中, RIA により estradiol, estrone, progesterone,  $17\alpha\text{-OH-progesterone}$ ,  $20\alpha\text{-OH-progesterone}$  を測定した。これらステロイドホルモンレベルの殆んどが, 胎児娩出23時間前に急激な下降を示した。

以上の結果から, Ono-802 が霊長類に対する副作用の少ない最も理想的な流産剤としての PG であること, しかも Ono-802 による流産が子宮収縮の増強と, ステロイドホルモンレベルを急激に下降させる作用の両者によつて誘発されることが示唆される。

質問 (名古屋大) 太田 正博

1. 妊娠ザルに ONO 802を投与すると総ての steroid が減少することですが, その減少は卵巣剔除をした時と比較してどうですか。

2. 流産兆候と時間の関係をくわしく教えて下さい。

答弁 (京都大霊長類研) 大島 清

1. 卵巣剔除例がないのでお答えできないが, 文献的には卵巣をアカゲ妊娠23回に行つても intact と全くその後のホルモン動態と変らないという報告がある。私達が報告した2例目の妊娠70日の例ではエストジオールの低下が著明で PG の胎盤への作用を否定できない。

2. 802腔内投与開始から3~7時間で出血が始まり, 出血量は18~20時間後から増強し26時間前後に胎児を娩出し, 出血はその後5~6日間続くが少量である。802

投与は3時間ごとに4回、翌日1回で大体終了する。ステロイドホルモンは初回投与時間以内に急落している。

質問 (日本大) 坂田 寿衛

ONO-802投与時の progesterone, その他ステロイドの低下が著明であります。その作用機序について先生のお考えをお聞かせ下さい。

答弁 (京都大霊長類研) 大島 清

まだ2例しかないので確実なお答えはできないが、この2例についてだけ言えば、妊娠27日目の例では Progesterone の低下が著明、この場合 luteolysis が考えられる。2例目は妊娠70日目で estradiol の低下が著明でこれは placenta への作用が考えられる。それ以前に血流量の影響が考えられるが、これはやつていないので何とも云えない。PG の流産機序にはこれ以外に子宮収縮に対する増強作用も看過できない。時間的には投与数分にして始まり、2.5~3時間持続するからである。

234. 妊娠初期流産の血中ホルモンならびにプロスタグランディン動態とその内分泌学的ならびに免疫学的意義について

(日本大)

雨宮 啓之, 土橋 一慶, 富田 雅弘  
松永 要一, 橋本 正夫, 岡戸 孝雄  
近藤 泰正, 坂田 寿衛, 田 根 培  
田中 忍, 吉田 孝雄, 高木 繁夫

目的: 流産現象のメカニズムは多岐にわたり十分解明されていない。そこで我々は流産を免疫学的妊娠維持機構の破綻としてとらえ、妊娠初期流産の機序を免疫学的に解明しようと試みた。あわせて流産時の内分泌動態も検索し、免疫学的妊娠維持機構における内分泌学的変化の役割りについて検討を試みた。

方法: 免疫学的には PHA による幼若化リンパ球の  $^3\text{H}$ -thymidine 取り込み法を用い、内分泌学的には各ホルモン、PGF $_2\alpha$  の測定を RIA にて行なった。

結果: ① 免疫学的には正常妊娠初期妊婦、切迫流産予後良好例のリンパ球は正常男子に比して抑制状態にあり、切迫流産予後不良例ではその抑制状態は消失し、正常男子レベルにあつた。又その血漿の正常男子リンパ球に対する作用は、正常妊婦の血漿は抑制作用を示し、切迫流産妊婦のそれには抑制作用が消失していた。② 内分泌学的には切迫流産予後不良例に HCG, progesterone の低下, PGF $_2\alpha$  の高値を認めた。③ in vitro にて HCG, progesterone, PGE $_1$ , PGE $_2$  はリンパ球活性を抑制

し、HCG と progesterone, 又 progesterone と PGE $_1$  の間にはリンパ球に対して相加的作用が存在し、HCG と PGE $_1$  の間には拮抗的作用が認められた。④ 新しい PGE $_1$  の誘導体 16, 16-dimethyl trans  $\Delta_2$ -PGE $_1$  methyl ester による治療的流産時のリンパ球活性は、PGE $_1$  投与によりリンパ球抑制状態の解除が認められ、又血漿のリンパ球抑制作用も消失していた。しかし内分泌学的には特に有意の変化は認められなかつた。

考案: 妊娠初期流産時にみられる免疫学的変化と内分泌学的変化には密接な関連が存在し、免疫学的には正常妊娠に存在するリンパ球抑制状態が流産時消失することが判明し、その消失の機序は不明であるが PGs を含めた内分泌環境の変化がその中で重要な役割りを演じているものと思われ、さらに詳細な検索が必要であると考えられる。

235. 分娩周辺期の PGF $_2\alpha$ -Main Urinary Metabolite の測定による分娩発来機序に関する研究

(鳥取大) 見尾 保幸, 高橋 俊一  
富永 好之, 前田 一雄

目的: 生体内での代謝が極めて迅速である PG F $_2\alpha$  の動態を推測するために、PGF $_2\alpha$ -Main Urinary Metabolite (PGF $_2\alpha$ -MUM) を測定し分娩周辺期ならびに分娩様式による変化を調べ、分娩発来に関する PG-group の意義や分娩発来時期推測を検討した。

方法と対象: 当科外来通院妊婦の部分尿とその入院後の部分尿、一般健常男性の部分尿を使用し、PGF $_2\alpha$ -MUM 測定には小野薬品で開発されたキットを使用した。

成績: 自然分娩例では、分娩5日前までの PGF $_2\alpha$ -MUM 値は  $9.5 \pm 1.8 \text{ ng/ml}$  以下であつたが、分娩4日前には  $18.4 \pm 2.8 \text{ ng/ml}$  と有意に上昇し、3日前  $18.6 \pm 5.7 \text{ ng/ml}$ , 2日前  $19.4 \pm 5.9 \text{ ng/ml}$ , 1日前  $21.4 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$  とわずかな増加傾向を認め、分娩2時間後  $161.9 \pm 144.8 \text{ ng/ml}$  と急激に上昇し、分娩2日後以降急激に下降した。分娩誘発例のうち、PGF $_2\alpha$  点滴例では、点滴開始より増加傾向を認め、点滴開始6時間後  $880 \pm 169.7 \text{ ng/ml}$  と急激に上昇したが分娩2時間後では  $244 \pm 176.7 \text{ ng/ml}$  で自然分娩例と有意差はなかつた。Oxytocin 点滴例では、陣痛発来と共に上昇傾向を示し、分娩2時間後  $221.2 \pm 155 \text{ ng/ml}$  で自然分娩例と有意差はなかつた。PGE $_2$  経口投与例のうち、有効陣痛発来せず分娩に至らなかつた症例では、投与前  $5.8 \pm 3.3 \text{ ng/ml}$ , 投与開始6時間後  $346.3 \pm 175.9 \text{ ng/ml}$  と急上昇し、24時間後  $13.6 \pm$