

〔胎盤機能シリーズ〕 hCG, hPL, PRL の構造, 生理作用, 分泌調節およびその意義

奈良県立医科大学
産科婦人科学教室助教授
山崎 峰夫

ヒト絨毛性ゴナドトロピン：human chorionic gonadotropin (hCG)

1. 生化学的特徴

- ・分子量約36,700の糖蛋白ホルモンで, 約30%の糖鎖をもつ. 糖鎖は, アスパラギンとセリンに結合する.
- ・互いに非共有結合する二つのサブユニット: α サブユニット (hCG α : 92アミノ酸, 分子量14,500) と β サブユニット (hCG β : 145アミノ酸, 分子量22,200) よりなる.
- ・LH, FSH, TSH (脳下垂体性前葉糖蛋白ホルモン) との類似性:
 - i) いずれも二つのサブユニットよりなる
 - ii) いずれの α サブユニットも hCG α とアミノ酸配列は同じ
- ・hCG と LH は β サブユニットも似ている (アミノ酸配列において約80%の相同性) が, hCG β は C 端に LH β にはない独自の24個アミノ酸配列をもつ.

2. hCG 受容体

- ・hCG は細胞膜上の LH/hCG 受容体を介して作用する. hCG α や hCG β それぞれ単独では受容体に結合せず, LH 様生物学的活性を示さない.

3. 生合成

- ・hCG α と hCG β はそれぞれ異なった遺伝子制御を受けている.
- ・hCG, LH, FSH および TSH の α サブユニットは共通の遺伝子にコードされている.
- ・cytotrophoblast が分化し, syncytiotrophoblast になる前に hCG α mRNA が発現し, その後 syncytiotrophoblast の分化過程のなかで hCG β mRNA が発現する.
- ・妊婦血中の hCG α 濃度はおおよそ胎盤の組織量に一致している.
- ・hCG 合成速度は β サブユニットの合成速度に依存し, hCG β は妊婦血中にはほんの少量しか存在しない.
- ・胎盤以外に下垂体前葉からの微量の hCG 産生や種々の胎児組織, 一部の悪性腫瘍による異所性の hCG 産生が知られている.

4. hCG 合成・分泌の調節機序

- ・生理的な hCG 分泌調節機構の詳細は不明
- ・絨毛細胞培養系による検討では, プロゲステロンは hCG 分泌抑制, エストラジオールは hCG α 分泌促進作用をもつ. その他, ブチリル cAMP, 甲状腺ホルモン, 種々のサイトカインの hCG 分泌刺激作用も報告されている.

5. hCG の代謝

- ・hCG の血中半減期は約24時間. 一方, LH は 2 時間ときわめて短い.
- ・hCG 分子の糖鎖構造, 特に C 端のシアル酸が分解に対し防御的に働くとされ, シアル

Key words : Human chorionic gonadotropin · Human placental lactogen ·
Decidual prolactin

酸を除去するとhCGの血中半減期が短くなる。

- ・母体血中および尿中では酵素的分解などの修飾を受け、生物学的活性や抗原性の大きく異なるいくつかの不完全なhCG分子が存在する。そのため、用いる抗体により濃度の測定値が異なることがある。絨毛性疾患などでhCGを病勢のマーカーとして経時的に観察する際に注意が必要である。

6. 血清中、尿中hCG濃度

- ・排卵前のLHサージより7.5~9.5日後には血中にhCGが検出可能。
- ・hCGレベルは妊卵着床後急激に増加し、妊娠8~10週には最高値（血中 $8\sim 16\times 10^4$ IU/ml）を示す。その後減少し妊娠20週頃底値（同 $2\sim 4\times 10^4$ IU/ml）となり、以後もほぼその値のまま推移する。
- ・血中hCGレベルは日内でもかなりの変動があるが、一定のパターンはとらない。
- ・母体尿中hCGレベルはきわめてよく血中レベルと相関する。尿中hCG濃度は血中hCG濃度÷1日尿量（リットル）で近似される。
- ・胎児血中のhCG濃度は母体血中の3%と少ないが、母体と同じパターンで推移する。
- ・羊水中hCG濃度は妊娠初期には血中と同レベルで、その後妊娠の進行と共に減少し、分娩直前には母体血中の約5分の1になる。

7. hCGの生物学的作用

1) 妊娠初期の黄体維持：

cAMPを2ndメッセンジャーとして卵巣顆粒膜黄体細胞を賦活化し、ステロイド合成能を維持する。ただし、ヒト妊娠黄体からのプロゲステロン産生が最も多いのは妊娠6週頃であり、血中hCG濃度の最も高い時期と時間差がある。

2) 胎児精巣に対する刺激：

男の胎児に対しLeydig細胞の分化とhCG受容体を誘導し、胎児精巣のテストステロン分泌を刺激する。これは妊娠4カ月に起こる男の胎児の性分化に重要な役割をもつ。

3) 母体甲状腺刺激作用：

甲状腺刺激作用を有するため、胎状奇胎や絨毛癌でときに甲状腺機能亢進状態が認められる。この作用は個々のhCG分子の糖鎖構造の違いにより差があるとされている。

4) その他の作用：

- ・子宮血管の拡張や子宮平滑筋の弛緩
- ・黄体からのリラキシン分泌の促進
- ・胎盤や胎児副腎でのステロイド合成の促進
- ・母体の免疫能抑制作用

8. 臨床的意義

・血中・尿中濃度測定：

妊娠の診断（妊娠反応）、切迫流産の予後判定、胎状奇胎の診断、絨毛性疾患や絨毛性腫瘍あるいは異所性hCG産生腫瘍の病態推移のマーカーに利用される。またダウン症児の出生前診断に利用されることもある。

・薬剤として：

卵胞成熟後の排卵誘発や黄体機能賦活の目的で一回3,000~10,000IUを投与する。

ヒト胎盤性ラクトゲン：human placental lactogen (hPL) = human chorionic somatomammotropin: hCS

1. 生化学的特徴

- ・糖鎖をもたない単純ポリペプチドホルモンで、191アミノ酸残基からなり分子量約

22,000である。

- ・単純蛋白体であるため不安定。分子内に存在する二つの S-S 結合はホルモン活性の発現上、必須と思われる。
- ・ヒト GH にきわめて類似したアミノ酸配列をもち、相同性は96%である。またヒト PRL とも似ており、67%の相同性をもつ。

2. hPL の分泌と代謝

- ・hPL mRNA は十分に分化した syncytiotrophoblast のみで発現する。
- ・syncytiotrophoblast における hPL の mRNA の発現レベルは妊娠を通じてほぼ一定であり、hPL 産生量は胎盤組織量に比例している。
- ・妊娠末期胎盤における hPL の産生量はおよそ1g/day に達する。
- ・血漿 hPL のクリアランス値は hCG に比べきわめて大きく、血中半減期は12.8分と短い。
- ・胎盤娩出後急速に血中から消失し3~6時間で検出不能となる。
- ・血中濃度の日内、日差変動はほとんどない。
- ・短時間のグルコースやインスリンの変化は hPL の血中濃度にほとんど影響しない。
- ・hCG のようにステロイドホルモンにより制御を受けることはないとされる。
- ・EGF や甲状腺ホルモンは hPL 分泌を促進する。
- ・胞状奇胎や絨毛癌は hCG の産生能が高いのに対し、hPL をほとんど産生しない。

3. hPL の血中・尿中濃度

- ・妊娠 5 週には血中に hPL が検出できる。妊娠16週頃より血中濃度は急増し、分娩末期に向かい増加し続け、分娩予定日のやや前よりプラトーとなる (4~10 μ g/ml)。
- ・胎児血中 hPL 濃度は母体血中の1/100~200量、羊水中濃度は同じく1/10~30量である。
- ・母体や新生児の尿中への hPL 排泄はきわめて少量である。

4. hPL の生物学的作用

- 1) hPL は母体において脂肪分解ならびに循環血中の遊離脂肪酸の増加作用ならびに糖原分解作用を示す。この結果母体には脂質優位のエネルギー代謝が成立し、より多くのグルコースが胎児に供給されるのに役立つ。
- 2) hPL の抗インスリン作用のため、母体血中インスリンレベルが増加し、母体組織での蛋白合成の促進に働く。
- 3) 実験動物を使った検討によれば、成長促進作用が認められる。しかし、下垂体機能低下症の患者へ hPL を投与したときの成績は一定していない。
- 4) 動物実験において、ステロイドホルモンなど他のホルモンと協調した PRL 様の乳腺発育刺激作用を示す。
- 5) 胎児肝や胎盤には hPL 受容体は確認されない。実験動物の子宮内胎仔に直接 hPL を投与しても母体投与のときのような変化は認められない。したがって、hPL の生物学的意義は母体側でのみ発揮されていると推定される。

5. 臨床的意義

- ・生物学的半減期が短く、胎盤での産生分泌の低下が血中濃度の下降として反映されるまでの時間差が少ないため、血中 hPL 値により胎盤機能を推定できる。通常、妊娠30週以降で4 μ g/ml 未満のときは胎盤機能不全を疑う。
- ・hPL は、母体が長期の飢餓にさらされるような条件でも母体の蓄積脂肪をエネルギー源として利用し、胎児への栄養供給を確保するためのいわば安全機構と考えられる。

prolactin : PRL

ヒトでは主に下垂体のラクトロフで産生されるが、脱落膜でも多量に産生され、羊水中に分泌されている。本稿では主に脱落膜性 PRL につき述べる。

1. 脱落膜性 PRL の生化学的特徴

- ・ 197～199アミノ酸からなる分子量22,550の単純ポリペプチド鎖の分子である。
- ・ 下垂体前葉性 PRL と生化学的、生物学的特徴は同等で、同一遺伝子の産物である。
- ・ アミノ酸配列において成長ホルモンや hPL との相同性が高い。

2. 脱落膜性 PRL の分泌

- ・ 正常非妊婦の子宮内膜では黄体期後期に PRL の産生が認められ、妊娠成立と共に産生量が増加する。
- ・ 脱落膜性 PRL の分泌制御因子には不明な点が多いが、性ステロイドに IGF-I などの成長因子や α hCG などが加わって分泌が刺激されるとされる。
- ・ 羊水中の Na 濃度や浸透圧の変動に伴い脱落膜性 PRL の産生が変化する。
- ・ ドーパミン性には分泌調節を受けない。また、TRH やプロモクリプチン投与によって羊水中の PRL 濃度は変化しない。
- ・ 脱落膜は PRL を産生し、それに接する卵膜を通じて羊水中へと放出する。
- ・ 脱落膜性 PRL は胎児や母体循環中にはごくわずかしが流入しない。
- ・ 胎児循環中の PRL は胎児の下垂体から分泌されたものであり、母体へのプロモクリプチン投与によりその産生は抑制される。

3. 羊水中の PRL 濃度

- ・ 脱落膜性 PRL の産生は妊娠20週頃まで増加し、その後プラトーになり分娩直前は減少する。羊水中濃度も同様に妊娠中期にピーク値10mg/ml となった後減少して妊娠末期に至る。

4. 母児血中の PRL 濃度

- ・ 母体血中あるいは胎児血中の PRL 濃度は妊娠初期より末期にかけ増加する。それぞれの最高値は150～200ng/ml, 350ng/ml である。

5. 脱落膜性 PRL の生物学的意義

- ・ 羊水の水分と電解質のバランスの調節、すなわち羊水量を調節し、胎児環境を保護する。
- ・ 妊娠初期の脱落膜内における免疫学的変動機構に何らかの役割を果している可能性がある。
- ・ プロスタグランジン代謝を通じて子宮収縮抑制作用を示すとされる。

《参考文献》

- 1) 望月真人. トロホブラスト—その機能調節と病態生理—. 日産婦誌 1992 ; 44 : 918—928
- 2) 森川 肇. ヒト胎盤ラクトゲン (hPL) の生化学的ならびに免疫学的性格に関する研究 第二編 ; hPL の生化学的性質に関する研究. 日内分泌会誌 1973 ; 49 : 1059—1079
- 3) 望月真人. ヒト胎盤ラクトゲンに関する研究. 日産婦誌 1973 ; 25 : 1043—1050
- 4) 望月真人. ヒト胎盤ラクトゲン. 臨床化学 1979 ; 8 : 151—158