

3) 文献的には2~5%ぐらい胎児例に移行するといわれている。

99. 胎児脳組織におけるステロイド代謝

(昭和大) 木村 武彦, 高山 照雄
矢内原 巧, 中山 徹也

目的: 近年, aromatization を中心とした視床下部でのステロイド代謝機構が, ステロイドによる中枢調節機構に関連して注目されている。しかしヒト胎児組織を用いた報告は少なく, かつ高濃度の各種ステロイド環境下にある胎児の組織がステロイド代謝に対する役割を検討する為に, 胎年期の視床下部及び大脳皮質を用いて以下の実験を行った。

方法: 妊娠中期中絶胎児の中央灰白隆起部及び大脳皮質の mince (各250mg) を用い, 各々 (I) ^{14}C -Progesterone (P_4) 0.38 μCi 及び ^3H -Dehydroepiandrosterone (DHA) 0.34 μCi , (II) ^{14}C - Δ^4 androstenedione 1.00 μCi , (III) ^{14}C -Pregnenolone (P_5) 0.84 μCi を基質とし, 補酵素として, NAD, NADPH₂を用い95% O₂, 5% CO₂, 37°C の条件下で6時間培養した。各代謝物は抽出後 TLC で分離し再結晶法にて同定した。

成績: 視床下部では, P_4 より $17\alpha\text{-OH-P}_4$, $5\alpha\text{-Pregnanedione (P-dion)}$, DHA より Δ^4 Androstenedione が同定され(生成率: 各々 9.25×10^{-6} , 4.08×10^{-6} , $1.31 \times 10^{-6} \mu\text{mol/flask/h}$)。 $17\alpha\text{-hydroxylase}$, $3\beta\text{-hydroxysteroid dehydrogenase (3}\beta\text{ HSD)}$ 及び $5\alpha\text{-reductase}$ 活性の存在が証明されたが, 大脳皮質では P_4 より P-dion のみが同定された (主成率: $3.70 \times 10^{-6} \mu\text{mol/flask/h}$) この他両組織より4種の放射性代謝物が分離されたが, 同定するに至らなかった。 P_5 より同様に多数の代謝物を認めたがそのいずれも検索した限りにおいて確当するものを証明し得なかつた。 Δ^4 Androstenedione を基質とした場合両組織において $5\alpha\text{-Androstandione}$ の生成を認めかつ, フェノール分画への放射性代謝物を分離し得たが Estron, Estradiol への転換は証明されなかつた。

独創点: ヒト胎児脳組織のステロイド代謝酵素を床視下部と皮質に分けて検討した報告は少なく, 又 $17\alpha\text{-hydroxylase}$ 及び $3\beta\text{-HSD}$ の視床下部局在を証明した報告はない。又 Δ^4 androstenedione より転換されたフェノール分画のステロイドとしては, Estron 及び Estradiol のいずれとも確当せず未同定のエストロゲンの産生を示唆するものとして興味深い。

質問 (帝京大) 荒井 清

1. Progesteron の中枢作用を発揮する場合, その代

謝物がより大きな意義をもつのか。

2. Progesterone の Receptor との関係に対する演者のお考えは?

答弁 (昭和大) 木村 武彦

1) Progesterone は胎児血液中に遊離型として多量存在する為, 他の臓器と同様脳におけるその代謝を検索する為に使用しました。特にいずれが生物中枢作用を発揮するかは不明です。

2) receptor に関しては加藤らが Progesterone の receptor の存在を示唆した報告がありますが, 今回の結果からは特に視床下部に $17\alpha\text{-Progesterone}$ を認められましたが receptor に関しては不明です。

質問 (岡山大) 吉田 信隆

尿中に排泄される $\text{C}_{21}\text{-Steroid}$ は大部分, Pregnanediol, cortol 等, 5β reductase の作用を受けているが, 脳における $\text{C}_{21}\text{-Steroid}$ に対する 5α reductase は特異的なものか。

答弁 (昭和大) 木村 武彦

1) 5β reductase に関しては今回の実験では認めておりません。

2) 我々は他の組織においても検討しておりますが 5α reductase は脳だけに特有なものとは思われません。

100. 胎児・新生児における $16\alpha\text{-hydroxysteroids}$ の動態とその意義について

(日本大)

春山 登, 古屋 清英, 田 根 培
吉田 孝雄, 高木 繁夫

目的: 胎児, 新生児内分泌の特徴は, 胎生期肥大をみた副腎皮質の involution を主とする reorganization であり, その結果としての特異な steroid pattern である。特に $16\alpha\text{-水酸化能}$ は極めて旺盛で成人のそれとは著しく異なるとされる。そこで胎児新生児での $16\alpha\text{-水酸化能}$ を明らかとする目的で, その血中 $16\alpha\text{-hydroxysteroids}$ の動態を検討した。

方法: 臍帯血, 正常新生児ならびに未熟児末梢血 $16\alpha\text{-OH-pregnenolone (16}\alpha\text{-OH-}\Delta^5\text{P)}$, $16\alpha\text{-OH-progesterone (16}\alpha\text{-OH-}\Delta^4\text{P)}$, $16\alpha\text{-OH-dehydroepiandrosterone (16}\alpha\text{-OH-DHA)}$ とその前駆物質としての $\Delta^5\text{P}$, $\Delta^4\text{P}$ ならびに DHA の測定はいずれも radioimmunoassay によつた。

成績: 妊娠24週胎児血, 正常新生児臍帯動脈血と分娩後第1日, 第3日及び第5日での濃度は, それぞれ, $16\alpha\text{-OH-}\Delta^5\text{P}$ は8.5, 22.0と17.2, 13.9及び9.8ng/ml (以下同様), $16\alpha\text{-OH-}\Delta^4\text{P}$ は18.3, 27.5と1.3, 0.7及

び0.8, 16α -OH-DHA は3.5, 6.7と0.6, 0.8及び1.0となり, したがってこの期間では 16α -OH- Δ^5 P 濃度が比較的高く, しかも日齢第5日にもなおその濃度を維持することが特徴であった. この傾向は2,500gr以下の低体重児でさらに明らかであり aldosterone 濃度が生理的体重減少期に一過性の上昇を示すそれとは異なるものであった. 一方 Δ^5 P, Δ^4 P ならびに DHA 濃度は, この期間で急激な減少を示した.

また妊娠24週人工中絶児への ACTH 負荷で, Δ^4 P, Δ^5 P ならびに 16α -OH- Δ^4 P は明らかな増加を示したが, 16α -OH- Δ^5 P と 16α -OH-DHA でのそれは, 必ずしも明らかでなかった.

結論: 以上の成績から胎児, 新生児での 16α -水酸化能は極めて活発であることが改めて確認され, さらに新生児期では 16α -OH- Δ^5 P 濃度が特異的に高く, したがってそれが新生児期での Δ^5 - 3β -hydroxysteroid の体内蓄積防止, あるいは aldosterone と拮抗して電解質平衡に関係する可能性を推測せしめた.

質問 (昭和大) 矢内原 巧

1. 胎生期に比べて新生児期で 16α -hydroxylase 活性は亢進するのか? それは何故か?

2. 測定された 16α -OH-steroid は free のみか? total ではどうか?

答弁 (日本大) 春山 登

1. 胎生期 16α -hydroxylase 活性が亢進していることは, in vitro, in vivo 実験からもほぼ証明されておりますが, 新生児期においてもその活性の強さが継続するかどうかは, 方法上からも結論できない. しかし少なくとも日齢1週間以内での新生児期では, その活性がなお活発であることは今回の実験からも推測しえる.

2. 今回発表いたしませんでしたが, 16α -OH-DHA-S と 16α -OH-DHA の臍帯動・静脈血間濃度は, 前者では臍帯動脈血で高く, 後者では臍帯静脈血で高い成績でありますので, おそらく胎児・新生児期では Sulfatase などもまた Steroid pattern に影響しているものと思います.

質問 (帝京大) 荒井 清

1. 16α -OH-pregnenolone の役割は何ですか?

2. 臍帯動静脈血中の 16α -OH-pregnenolone と, 16α -OH-DHA 濃度が逆の関係にあることに対する演者のお考えは?

答弁 (日本大) 春山 登

1. 今回の成績のみでは何んとも言えませんが, 胎児

・新生児由来の pregnenolone を2の型で処理しているものと思われます. 尿中 16α -OH-pregnenolone 排泄パターンも血中パターンと類似しております. また Reynolds らは aldosterone との拮抗作用を提唱しておりますが, その作用は不明であります.

2. 現在の成績のみでは何んとも結論できませんが, 16α -OH-DHA Sulfate は臍帯動脈血で高いこと, 16α -OH-progesterone は臍帯動・静脈血間濃度がほぼ等しいことなども関連しているのではないかと思います.

101. 胎児肝ステロイド代謝酵素系の調節因子に関する研究— 16α -水酸化酵素活性のステロイドによる阻害について—

(帝京大)

佐野由美子, 洪沢 はる, 吉田 信隆
沖永 莊一, 荒井 清

1) 目的: 妊婦の estriol (E_3) 値は胎児の予後を反映することで知られているがその意義については不明な点が多い. E_3 産生と密接な関係を持つ胎児肝臓の 16α -水酸化酵素に対するステロイドなどの影響を調べ妊婦中の E_3 産生調節機構を明らかにする目的で以下の実験を行った.

2) 方法: 妊娠中期胎児肝組織のホモジネートを遠心分離して得たマイクロゾーム分画 (10,000~105,000×g ppt.) を pH 7.4 の Tris 緩衝液中37°C, O_2 95% CO_2 5%環境下で, 基質として ^{14}C 標識 dehydroepiandrosterone (DHA), pregnenolone (Δ^5 P) を加えインキュベートした. ここへ種々のステロイドを加え本酵素活性に及ぼす影響を検討した.

3) 結果及び考察: DHA 及び Δ^5 P に対する K_m 値はそれぞれ $7\mu M$ 及び $3.5\mu M$ で, 酵素活性は DHA 100 に対し Δ^5 P 17 と DHA に対して優位に作用することが分かった. 基質である DHA, Δ^5 P 及びそれらの sulfate によつて見かけ上の強い阻害作用が見られ, また生成物の 16α -OH 化合物 (16α OH-DHA, 16α OH Δ^5 P) によつてもわずかに阻害の起ることが示された. 他の内因性ステロイドによる影響を調べると estrogen, progestin 及び glucocorticoid の中で estrogen による阻害が強く, progestin や glucocorticoid ではほとんど阻害作用は認められなかった. estrogen の中では, estrone ($K_i = 36\mu M$; DHA, $K_i = 56\mu M$; Δ^5 P), estradiol ($K_i = 55\mu M$; DHA, $K_i = 33\mu M$; Δ^5 P) による阻害作用が強く最終生成物である estriol はほとんど阻害を示さなかった. 合成ステロイドとして ethynyl estradiol, mestranol,