

依頼稿

胎盤とホルモン

—とくに胎盤代謝の自律性と内分泌機能の制御について—

徳島大学教授

足 立 春 雄

はじめに

胎盤が産科学的に持つ大きな役割については改めて多くを述べる必要はないが、とくにその内分泌機能に限ってみても、胎盤の本質的な意義が胎児の発育という目的を持つものであることのために、他の一般の内分泌腺におけるものと若干その趣を異にするものと考えてよい。

胎盤内で各種のホルモンが合成されていることについては既に大きな疑問はないが、一体この様なホルモンの合成がどのような機序によって調節制御されているのかについては、全く不明でいまだ何一つ明らかにされていないといっても過言ではない。そこで、これら未解決な問題に手がかりを与えることを目的として本稿を草し、併せて本稿の使命である臨床への結びつきについても、少しく触れてみたいと思う。

I. 胎盤の代謝の自律性について

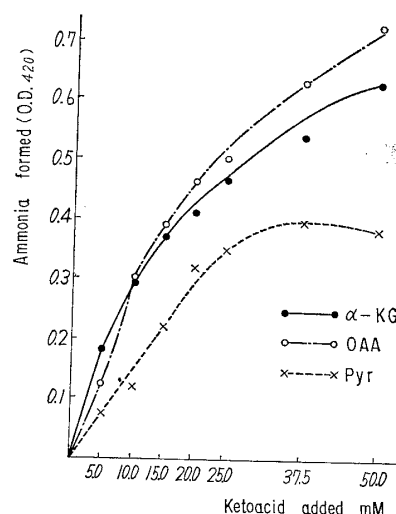
胎盤が母子間に共有される臓器である限り胎盤の代謝が完全に母体に依存するものであるとすれば、母体に現われるべき極めて微細な変化も胎盤の代謝に直ちに反映して、ひいては胎児の発育に影響を与えるものであると考えられる。果して生体は、その様な危険に胎児をさらすものであるか否かは疑わしい。

古くから胎盤の機能を表現するものとして胎盤は胎児にとっての肺であり肝であり腎であるといわれているが、胎盤自体は決して肺でもなく肝でもなく腎でもない。すなわち胎盤が全くこれらの臓器と同じ代謝機構を持っているものではなからうと思われる。

A. 胎盤の臓器特異性

臓器の特異性を明らかにする最も簡単で明瞭な手段の1つとして、ある特定の酵素の活性を比較する方法を選んで得られた成績に基づいて胎盤の臓器特異性をうかがってみる。

1) グルタミン・トランスアミナーゼ

第1図 Glu-NH₂ TAase アミノ基受容体の基質特異性 (濃度変化)

0.2M Tris Buffer (ph 8.6): 0.5ml, Glu-NH₂: 20 mM, Ketoacid: 25mM, Enz: 12.8mg. (Mit. Fract.) 反応系: 2 ml. 37°C, 60分反応 Plac. 10thM.

第1表 比活性 (μmoles NH₃/mg/hr × 10⁻²)

		OAA	α-KG	Pyr
ラット	脳	14.0	6.0	4.0
	肝	18.0	13.0	19.0
	腎	11.6	7.4	15.5
	胎盤	7.5	3.8	2.8

* 吉田による

第2表 各臓器の Glutaminase Isozyme の性質

		Brain	Liver	Kidney	Placenta
Heat Stability	PIG	labile	labile	stable	stable
	PDG	stable	stable	labile	labile
PCMB	PIG		inhibitory	not inhib.	not inhib.
	PDG		not inhib.	inhibitory	inhibitory
Optimal ph	PIG	8.5	8.5	7.2	
	PDG	7.2	7.2	8.5	8.6
Induction	PIG	—	+	—	(—)
	PDG	—	—	+	(±)
Product inhibition	PIG	+	—	—	+
	PDG	+	+	+	
Maleate	PIG	+	+	+	+
N-Acetyl glutamate		+	+	—	+
N-Acetyl aspartate		+	+	—	+
Phosphate	PDG	+	+	+	+
Sulfate		+	+	+	+
Arsenate				+	—

Brain, Liver, Kidney の成績は勝沼らの報告による

この酵素はアミノ酸のアミノ基をそれぞれ適応するケト酸に転移する作用を持つもので、これに臓器特異性のあることは吉田¹⁶⁾らによつても明らかにされているが、教室の水谷¹⁰⁾が得た成績はヒト胎盤でも、第1図及び第1表の如く他の臓器と異なっていることが明らかである。

2) グルタミナーゼ・アイソザイム

グルタミナーゼはグルタミンをグルタミン酸とアンモニアに加水分解する酵素であり、Krebs⁷⁾はこれに2種類があると初めて記載しており、勝沼ら⁵⁾はこれを磷酸要求性と非要求性の2種類のアイソザイムであるとしたが、教室の吉本¹⁷⁾はヒト胎盤の磷酸要求性グルタミナーゼのアイソザイムを測定し、これを吉田らの得た成績と比較して第2表のように、胎盤の特異性を提起した。

しかも本表から眺めると胎盤の磷酸非要求性グルタミナーゼが脳のものに最もよく近似していることが判り、「脳関門」という1つの特異的な機構の影響下で営まれているものに最も近いということは胎盤機能の自律性を何う上においても一層興味のある事実であると思われる。

3) ステロイド合成に関与する酵素

Sobervilla ら¹³⁾によれば胎盤には pregnenolone を progesterone に変化さす Δ^5 -3 β -hydroxysteroids dehydrogenase や progesterone を 20 α -hydroxy-pregn-4-ene-3-one に変化さす 20 α -reductase が豊富に存在するといわれ、Solomon は人胎盤灌流実験や磨砕液を用いた実験で胎盤中に TPNH を Co-factor として cholesterol から pregnenolone 及び progesterone を産生する1つの酵素系がある事を証明している。しかしながら progesterone のような C₂₁-steroids を androstenedione とか dehydroepiandrosterone のような C₁₉-steroids に変化さすための側鎖の除去に働く desmolase は胎盤では殆んど証明されないか極めて活性の弱いものである。また steroids の A 環を飽和して androgen から estrogen に転換させる強力な酵素が胎盤組織のミトコンドリア分画中に存在する。以上のように steroids 合成に対しての酵素について眺めて見ても睾丸や卵巣及び副腎皮質とは少しく異なつた分布を示していることが判る。

B. アミノ酸代謝の特異性

われわれがアミノ酸代謝を NH₃ について検討した成績の一部は既に水谷¹⁰⁾、吉本¹⁷⁾によつて報

第3表

	正常妊娠時逐月的変動		流早産	妊中 毒症
	比活性	総活性		
Glu-NH ₂ ase 磷酸要求性 磷酸非要求性			低低	低低
Glu-NH ₂ TAase			低	低
Glu-NH ₂ Syn			変化なし	変化なし
G D H			低	変化なし

告されているが、彼等はヒト胎盤のグルタミナーゼ、グルタミン酸脱水素酵素、グルタミン・トランスアミナーゼ、グルタミン合成酵素について、中毒症胎盤や流早産時に、併せて妊娠月数に伴う逐月的変動などを検討しているが、その主なる成績を一括して表示すると第3表のようである。すなわちアンモニア生成が促進されることを磷酸要求性グルタミナーゼが暗示するものであると仮定すれば、それと同じ時期に、アンモニア固定に作用すると思われるグルタミン酸脱水素酵素の活性も上昇することは興味のある実験的事実である。すなわち胎盤の尿素サイクルが Krebsの否定的見解にも拘らず立津¹⁴⁾のいうようにもし存在するとしても極めて微力なもので到底理論的に発生するアンモニアのすべてを処理する事は困難であろうと思われるし、上記の実験でアンモニアの分解と固定とが共役していると推論できるとすると胎盤での代謝は極めて合理的であり、胎児の発育に伴うアミノ酸の必要性から見て、寧ろ胎盤では老廃物のアンモニアをアミノ基の供給源として再度利用している可能性をすら考えたい。この点を明らかにすべく、われわれはさらに実験を続行中であるが、小泉⁴⁾がヒト妊娠初期の絨毛組織抽出液を酵素液として21種のアミノ酸酸化酵素の証明を試み、蛋白合成の盛んな胎盤で、アミノ酸の分解反応がみられないことを明らかにしているのも胎盤の合目的な代謝の自律性を物語っているように思われる。

II. 胎盤ホルモンの産生について

Leatham⁸⁾ は正常の性機能が発揮されるためには適当量の蛋白摂取がなければならず、この際蛋白の質だけでなく食飼中の割合が性腺の発育に

大きく影響すると指摘して、食飼中の蛋白欠乏が脳下垂体の性腺刺激ホルモンを著明に減少させることを報告している。

他方、たとえば肝の ornithine transaminase の活性のように、食飼によつて酵素の誘導が行なわれることも明らかにされている。その他にも cortisone, histidine, tyrosine, histamine, adrenalin, X線照射, ACTHなどでも rat 肝の tryptophane pyrrolase の活性が亢進されることが明らかにされている。このようないわゆる酵素誘導の現象が、胎盤内でのホルモン産生に關与する酵素系の酵素についても現われるか否かは、極めて興味のある課題である。

A. 胎盤内のステロイド産生に及ぼす性腺刺激ホルモンの影響

LHの作用部位を性ホルモン合成の過程に求めようとする実験成績は必ずしも一致した結果が得られておらず時には相反する事実も報告されている。たとえば卵巣における実験で Savard ら¹²⁾は小分子の前駆物質からの sterol や steroids の一連の生成反応を全体的に促進するものであるというのに対して Armstrong ら¹⁾は rat の lutein cells や家兎の卵巣間質細胞を用いて卵巣に貯蔵されていた cholesterol から progesterone に変化する過程で LHe が作用すると述べている。さらに Armstrong²⁾ は 7-dehydrocholesterol- Δ^7 -reductase の阻害剤である trans-1,4-bis (2-chlorobenzyl-aminomethyl) cyclohexane dehydrochloride (AY 9944) を使つて家兎卵巣の間質細胞での cholesterol 合成に及ぼす LH の影響を検討して、AY 9944 は acetate-1-C¹⁴ の progesterone, 20 α -hydroxy-pregn-4-ene-3-oneや cholesterol への in vitro での incorporation を著明に減少さすが、LHはAY 9944の存否に拘らず、これらの性ホルモンの産生をたかめることを明らかにし、LHの作用は cholesterol の合成に引続く性ホルモン合成の段階で発揮されるものであろうとした。

近年性ホルモンの合成は feto-placental unit で

行なわれるとされ胎盤そのものの内では小分子のものから性ホルモンが合成されることは殆んどないと考えられるに至った。すなわち胎盤では pregnenolone のような 3β -hydroxy- Δ^5 -steroids から progesterone が生じ、この 3β -hydroxy- Δ^5 -steroids は胎児や母体内の組織中で作られるものと信じられている。estriol の合成でも 16-hydroxylase が胎盤には少なく、胎児の副腎皮質に豊富であることから胎児の組織が大きく関与しており、中山ら¹¹⁾もこの際の胎児側の主要臓器として副腎及び肝をあげており、まずこれらの場所で主として胎児副腎に由来する androgen である dehydroepiandrosterone が16位の hydroxylation を受け、これが胎盤内でA環の aromatization を経て estriol に変化するものであることを明らかにし、この点で妊婦尿中の estriol の消長が子宮内の胎児の状態をよく反映し、胎児胎盤機能検査法として役立つと述べている。McDonald ら⁹⁾は胎状奇胎の場合にも殆んど正常妊婦と同じ位の大量の estriol を尿中に排出することを認めているが、胎状奇胎は胎児組織を持たない胎盤組織であるので、この場合には母体内で前駆物質が作られると考えられる。他方 label した cholesterol をヒト胎盤で灌流したり、homogenate と incubate しても pregnenolone や progesterone に metabolite されるし、feto-placental unit をたち切つても、尿中の pregnanediol の排泄量は僅かに低下するだけであることから progesterone の産生には必ずしも胎児を必要としないもののようである。

最近Villevéら¹⁵⁾は label した acetate や mevalonate を用いてヒト胎盤の mince で squalene, lanosterol や cholesterol への取りこみを検討して胎盤内での cholesterol 合成における中間代謝物の解明と共に Human Chorionic Gonadotropin の作用部位を明らかにしようとする実験を試みている。その結果妊娠末期のヒト胎盤の mince で2時間 incubate したのちに acetate の 0.003% が squalene として存在し、0.01% が lanosterol に変化し、0.004% が cholesterol として証明された。

この際に substrate を培養10分、30分、60分後に加えた成績と生成物の carrier として 7α - ^3H -cholesterol を加えた実験も併せ行なっており、digitonide fraction の bromination の過程で ^3H : C^{14} ratio が著明に増加することや mevalonate-2- C^{14} と mevalonate-5- ^3H を同時に加えた実験で squalene, lanosterol 及び cholesterol の ^3H : C^{14} ratio を検討して cholesterol に最も高く squalene と lanosterol は同じ ratio を示すことなどを明らかにした。また mevalonate-5- ^3H を培養の10分、30分、60分に加えたものについても実験しているが、要するにこれらの成績から cholesterol 合成の rate limiting step は squalene の後の段階であり、HCGを加えると最終段階で分離した cholesterol 中の radioactivity が減少してくるが、このことは恐らく cholesterol から pregnenolone やその他の products に転換することが促進された結果であろうと結論している。

以上胎盤内での性ホルモンが cholesterol を介して acetate から産生されたとしても、先に述べたように acetate から生じる cholesterol の量は極めて微量であることから想像される通り、妊娠中の胎盤から生成される大量の性ホルモンが、すべてこの経路でまかなわれているものとは考え難い。寧ろ大部分のものはある種の precursor から性ホルモンに転換されるものではなかろうかと思われるが、この転換に主役を演ずる酵素は何であり、どの様な factor によつてこの種の酵素の誘導が行なわれるのであろうかということも将来の1つの大きな研究課題である。

B. 絨毛性性腺刺激ホルモン

性ホルモンの胎盤での代謝が一応性腺刺激ホルモンによつて制御されるものであると仮定しても、この性腺刺激ホルモンの産生は何によつて制御されるのであろうかということが第1の疑問として提起される。次いで正常胎盤からの性腺刺激ホルモンと胎状奇胎や絨毛性腫瘍からの性腺刺激ホルモンとが全く同一のものであるかどうかは第2の疑問である。しかしながら生物学的測定法に

しても免疫学的測定法にしても、未だこの問題を明確に解決する段階ではない。

III. 胎盤ホルモンと臨床

A. 妊娠診断

胎盤のホルモンのなかで妊娠診断に用いられるのは estrogen, pregnanediol, HCG であるが、最も簡便で確実なものは HCG であることは言うまでもない。特に最近開発せられた免疫学的診断法は極めて簡便で日常の臨床的実地応用に大きく役立っているが、教室の磯島⁶⁾は radioisotope を用いる微量定量を応用して絨毛性疾患の予後判定に利用しており、更に胎盤機能の判定に役立てようとしているがその詳細は改めて報告したい。

B. 胎盤ホルモンによる胎盤機能検査

臨床産科学で胎盤の機能の判定がしばしば問題となるし、胎児の母体内における生活力の判定も必要な症例が少なくない。これらの目的に応用しようとして測定された胎盤ホルモンには HCG, pregnanediol, estriol などがある。しかしながら HCG の量の減少そのものは従来の生物学的判定法では、動物による個体差が大きく、妊娠後半期ではとくに胎盤機能の変動に伴う動揺も少いし、その上胎児が死亡した後も HCG の減少は極めて徐々にしか起らないことのためにその信頼度は余り高いものとはいえない。

pregnanediol の測定で胎盤機能を判定しようとする試みが多くの人達によつて企てられ好成績を収めたとの報告もあるが、正常妊婦でも pregnanediol 排泄量の variation も大きく、かつ測定法が複雑であり、しかも胎盤機能の反映が遅れることのため次の estriol の測定にその地歩をゆずった感がある。

estriol は Diczfalusy³⁾ 一派や中山¹¹⁾等の推賞する方法で、その排泄量は胎盤機能を直ちに反映さすのみならず胎児の生命力とも密接に関係するとしている。その生成の詳細については先に述べたので省略する。

むすび

胎盤の代謝の自律性からみた胎盤内でのホルモン代謝と胎盤内代謝の制御の可能性の概要をのべ併せて臨床との関連性について解説したが、これには多くの未解決の問題と推論や仮説を含んでいる。しかしながら産科医が今後胎盤の機能を考察するに当って、何等かの参考になるのではなかろうかと思い、私見を加え敢えて記述した次第である。

文 献

- 1) Armstrong, D.T. & Greep, R.O.: Endocrinol., 75: 488, 1964. —2) Armstrong, D.T.: Nature, Feb. 11: 633, 1967. —3) Diczfalusy, E.: Fed. Proc., 23: 791, 1964. —4) 小泉: 日産婦誌, 17: 423, 1965. —5) 勝沼ら: 蛋白質・核酸・酵素, 10: 16, 1965. —6) 磯島ら: 印刷中 —7) Krebs, H.A.: Biochem. J., 29: 1951, 1935. —8) Leatham, J.H.: Recent Progress in Endocrinology of Reproduction, 179, Academic Press Inc. N.Y. & London. —9) McDonald & Stitler, P.K.: J. Clin. Endocrinol. and Metab., 24: 685, 1964. —10) 水谷: 四国医誌, 23: 79, 1967. —11) 中山他: 産婦治療, 14: 392, 1967. —12) Savard, K., Marsh, J.M. & Ric, B.F.: Rec. Prog. Hormone Res. 21: 285, 1965. —13) Sobervilla, L., Hagerman, D.D. & Villee, C.A.: Biochem. Biophys. acta, 93: 665, 1964. —14) 立津: 日産婦誌, 16: 337, 1964. —15) Villee, C.A., Leuseen, H.V. & Zelewski, L.: Advances in Enzyme Regulation, 4: 161, 1966. (G. Weber) Pergamon Press, N.Y. and Oxford. —16) 吉田: ビタミン, 35: 227, 1967. —17) 吉本: 四国医誌, 23: 98, 1967.