

が胎児副腎において産生されることも知られているが、その意義、並びに分泌調節機序に関しては不明な点が多い。これらの点を明らかにするため以下の実験を行った。

妊娠中期胎児副腎組織 homogenate の mitochondria 分画を 0.2mM NADPH を含む Krebs-Henseleit-Glucose 液中, 37°C, 95% O₂ 5% CO₂ 下で放射性 11-deoxycortisol (subs. S), deoxycorticosterone (DOC), androstenedione (Δ^4 A) をそれぞれ基質として incubate し, その代謝動態, 及び薬物によるステロイド生合成に必要な酵素活性への影響を調べた。

本実験条件下では subs. S より cortisol, DOC より corticosterone, Δ^4 A より 11 β OH- Δ^4 A が主生成物として認められ, それぞれの 11 β -hydroxy 誘導体以外の代謝産物は認められなかった。胎児副腎組織 11 β -hydroxylase 活性は mitochondria 分画に局在することが示された。それぞれの基質に対する Km 値は subs. S; 3.2, DOC; 2.5, Δ^4 A; 2.6×10^{-6} M であった。また各基質から 11 β -hydroxy 誘導体への転換率の比は subs. S: DOC: Δ^4 A = 3.3: 3: 1 であった。この 11 β -hydroxylase 活性は dexamethasone, cortisol によつては影響を受けず, metyrapone, allylestrenol, norethindrone, 17 α -hydroxyprogesterone-caproate, chlormadinoneacetate などにより強い抑制を受けることが示された。また, estrogen による抑制は比較的弱かった。

妊娠中期胎児副腎における 11 β -hydroxylase 活性の酵素学的性格を初めて実験的に明らかにし, かつ corticoids 生合成経路に働いてその分泌を調節する機構がステロイドなどの合成製剤に存在する事実を証明した。また臨床妊娠に大量に投与される或種の合成 gestagen 剤は胎児副腎に直接作用して cortisol の生合成を抑制する可能性が示された。

質問

(昭和大) 矢内原 巧

1. Subcellular fraction に分画されているが, Mt. Ms 分画中のそれぞれの contamination は調べられましたか。

2. Gestagen 以外の合成ステロイドによる酵素活性の阻害作用を検討されましたか。

回答

(帝京大) 渋谷 はる

1) 同じミトコンドリア分画を用い, Δ^4 P を基質として同条件で incubate したところ, 17OH Δ^4 P, DOC の生成が若干認められたため, ミトコンドリア分画にマイクロゾーム分画が多少混在していることは考えられるが, マイクロゾームへのミトコンドリアの混在は、な

いと考えられる。

2) spironolactone, dexamethasone それぞれ 10 μ M についても同様の検討を行ったが, これらはほとんど阻害作用を示さなかった。

171. ヒト胎児肺由来細胞株およびヒト胎児肺組織における aromatizing enzymes system の in vitro 活性について

(川崎医大)

小川 重男, 佐藤 恒雄, 三上 知治

佐々木元章, 杉山 守

研究目的: 卵巣より分泌される estrogen は主として estradiol (Ed.) であり, estrone (E_o.) は主として末梢で C₁₉ ステロイドより転換生成されることが知られているが, その末梢の生合成の場を確認するのが目的である。方法: ①ヒト胎児肺組織に由来する WI-38 培養株の Eagle の MEM+20% calf 血清培養液中の E_o, Ed. を測定し, 対照としてはヒト embryonal carcinoma の培養株の同一培養液中のそれらと比較した。②ヒト胎児肺組織由来の HEL-53 株の培養液 Eagle の MEM+20% calf 血清 20ml に ¹⁴C- Δ^4 -androstenedione (Δ^4 -A) 261.9 n moles (15 μ Ci) を滅菌して基質として加え 72 時間 37°C で incubate し, 培養液よりステロイドを抽出, non polar lipid を除去し, phenolic fraction を抽出し, 生成ステロイドを分析した。③人工妊娠中絶で得られた妊娠 16 週 2 日双胎胎児肺 1.61g に ¹⁴C- Δ^4 -A. 174.6 n moles (10 μ Ci) また妊娠 19 週 5 日女子胎児肺 500mg, 600mg にそれぞれ ¹⁴C- Δ^4 -A 150 n moles (8.55 μ Ci) ¹⁴C-testosterone (T.) 150 n moles (8.025 μ Ci) を加え 37°C, 1 時間 incubate し, ②と同様 phenolic fraction 中の生成ステロイドを分析した。ステロイドの分析は, 薄層, 濾紙クロマトグラフィーの純化により同定は再結晶によつた。成績: WI-38 培養株培養液中の E_o. は 47.8pg/ml で対照 10pg/ml 以下より有意に高値であつたが Ed. には差はなかった。HEL-53 培養株と Δ^4 -A との incubation では conversion rate 0.81% で E_o. の生成がみられた。胎児肺 (第 1 例) の Δ^4 -A. との incubation ではクロマトグラフィーで Ed. と同一の Rf. を示した放射能のピークは再結晶の段階で放射能を消失し Ed. でないことが確認された。また胎児肺 (第 2 例) の Δ^4 -A, T. との incubation では, それぞれ E_o. が 0.15% の生成率, Et が 0.04%, T では, 0.26% の生成が確認された。独創点: ヒト胎児肺組織およびそれに由来する培養株細胞中に aromatizing enzymes system の存在を in vitro で確認した

報告は、まだ世界文献上にない。

質問 (昭和大) 矢内原 巧

1. 胎児肺組織で estrone が生成されたことは興味深い。同定の際生成物のメチル化等の誘導体による検討もされましたか？

2. 中性ステロイドで 5α -reduced compound 等の代謝物を検討されましたか？

回答 (川崎医大) 小川 重男

御指摘の通り neutral fraction の生成 metabolites も検索する予定であります。

質問 (秋田大) 樋口 誠一

胎児肺組織の estrogen 生成への関与は前の演題(170)の cortisol 代謝への estrogen の抑制作用と共に大変興味ある問題であると思う。胎児の肺の発育という点で estrogen の意義について、先生へのお考えを教へていただきたい。

回答 (川崎医大) 小川 重男

aromatizing enzymes system の活性が in vitro に見られましたが、これが in vivo でどの様に制御されているかは不明で今後検索したいと考えます。

質問 (帝国臓器) 神戸川 明

胎児肝に aromatizing enzyme があることが知られていますが、胎児肺にも存在を確認されたことは世界で初めてと思います。その他の臓器では？

回答 (川崎医大) 小川 重男

胎児肺組織以外に、現段階で胎児腎、胎児筋組織も検索しましたが、aromatizing enzymes system 活性は認めておりません。

172. 新生児期の糖代謝に及ぼす Catecholamine (CA) の意義—特に CA 抑制および Hypoxia 負荷による糖代謝系の酵素学的検討—

(岡山大)

武内 国太, 武田 佳彦, 関場 香

(玉野市民病院) 工藤 尚文

新生児適応過程における catecholamine (CA) の意義並びに分娩時の低酸素性ストレスに対する CA の意義を検討するため、新生児期における CA 作動障害を実験的に惹起せしめ、糖代謝に及ぼす影響およびその際の hypoxia 負荷に対する予備能を酵素学的に検討した。

実験方法: strong-A 系マウス新生仔を用い、reserpine で CA 抑制群を作成した。酵素活性の追求は飽食状態において断頭屠殺、脳および肝を採取し、その27,000×g 上清を活性測定に用いた。測定した酵素は hexokinase

(HK), G-6-P dehydrogenase (G6PDH), pyruvatekinase (PK), PEP carboxykinase (PEPCK), phosphorylase a および UDPG-pyrophosphorylase (UDPG-PP) で mg 蛋白あたりの比活性で表現した。

結果および考案: 生後10日目新生仔脳では CA 抑制群は HK および PK が有意に低下し、G6PDH, phosphorylase a および UDPG-PP はほぼ不変であった。このことより脳においては酵素学的に glycolysis の抑制が示唆された。一方肝においては CA 抑制群の phosphorylase a が著明に低下し、HK, G6PDH, PK, PEPCK, UDPG-PP は変化なかった。このことより肝においては酵素学的に glycogenolysis の抑制が示唆された。さらに hypoxia 負荷実験で対照群では hypoxia 負荷により肝 phosphorylase a が有意に上昇したのに対して、CA 抑制群では hypoxia 負荷にて上昇せず、CA 抑制時の hypoxia に対する予備能の低下が示唆された。

以上 CA 抑制時、新生仔発育障害(新生児学会発表)と共に、脳では glycolysis の抑制すなわち glucose の利用障害によるエネルギー平衡の破綻が認められ、肝においては glycogenolysis の抑制により glucose の放出が低下し、糖代謝系の適応不全をさらに助長する可能性があること、また低酸素性ストレスに対して肝 phosphorylase a の反応が認められず予備能の低下が示唆されたことより、CA は周生期適応過程および防御反応機構に強く関連することが明かになった。

質問 (福岡大) 金岡 毅

臨床レベルでもレゼルピンによつてカテコラミン分泌がおきますか。そうであるとすれば降圧剤の妊婦への使用は危険であると考えられますが、

回答 (岡山大) 武内 国太

Reserpine の投与量は臨床例に比較するとかなり大量であり、Catecholamine は著明に抑制された状態の結果である。しかし動物実験での今回の結果より臨床例での使用はさしひかえるべきと思われる。

173. 分娩侵襲に対する胎児内分泌系の反応機構について

(福岡大) 金岡 毅, 麻生 誠

母児の内分泌系が分娩侵襲に対してどのような反応機構を示すかを追及して以下の結果を得た。(1) 臍帯動脈血の $[H^+]$, pCO_2 , pO_2 , base deficit, 乳酸値, 母児間過剰乳酸値, グリセロール値などの生化学値は胎児血血漿ノルアドレナリン濃度と有意に相関した。ノルアドレナリン濃度が60ng/dl 以上になると胎児血生化学値が異常を