

妊娠中毒症の病態形成における PGI<sub>2</sub> 合成系の酵素活性の意義

東京大学医学部産婦人科

関 博之 三橋 直樹 水野 正彦

日本大学医学部産婦人科

佐藤 和雄

Significance of the PGI<sub>2</sub> Producing Enzyme System in the Pathogenesis of Pregnancy-induced Hypertension

Hiroyuki SEKI, Naoki MITSUHASHI and Masahiko MIZUNO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo*

Kazuo SATOH

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Nihon University, Tokyo*

**概要** 正常妊婦、軽症および重症妊娠中毒症妊婦の臍帯静脈血管内皮細胞におけるアラキドン酸(A.A.)から PGI<sub>2</sub> への転換量とそれより求めた cyclooxygenase (C.O.) と PGI<sub>2</sub> synthetase (P.S.) を併せた複合酵素の見かけ上の酵素活性、PGH<sub>2</sub> から PGI<sub>2</sub> への転換量とそれより求めた P.S. 活性について検討した。

1) A.A. から PGI<sub>2</sub> への転換量は軽症中毒症で有意 ( $p < 0.05$ ) に多く、正常妊娠、重症中毒症の順であった。

2) C.O. と P.S. を併せた複合酵素の Vmax (nM/mg protein) (mean ± S.E.M.) は正常妊娠:  $0.88 \pm 0.21$  (n=7) が軽症中毒症:  $2.76 \pm 0.71$  (n=8) および重症中毒症:  $1.63 \pm 0.18$  (n=3) より有意 ( $p < 0.05$ ) に低値、Km ( $\mu$ M) (mean ± S.E.M.) は軽症中毒症:  $0.29 \pm 0.07$  が正常妊娠:  $0.76 \pm 0.25$  より有意 ( $p < 0.05$ ) に低値で、重症中毒症:  $3.26 \pm 0.78$  は正常妊娠より有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。

3) PGH<sub>2</sub> から PGI<sub>2</sub> への転換量は軽症中毒症、正常妊娠、重症中毒症の順に低下した。

4) P.S. 活性の Vmax は正常妊娠:  $0.44 \pm 0.09$  (n=5)、軽症中毒症:  $0.61 \pm 0.10$  (n=4) は重症中毒症:  $0.11 \pm 0.06$  (n=3) より有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった。Km は重症中毒症:  $0.16 \pm 0.04$ 、正常妊娠:  $0.13 \pm 0.06$ 、軽症中毒症:  $0.12 \pm 0.07$  の順に高値であった。

以上のことより、軽症中毒症ではとくに C.O. 活性が亢進して A.A. を有効に利用して多量の PGI<sub>2</sub> を産生でき、PGI<sub>2</sub> を中心とした降圧系が十分に作動して血圧調節機構の恒常性が保たれた状態であるのに対し、重症中毒症ではとくに C.O. 活性と PGI<sub>2</sub> の前駆物質である A.A. 濃度とが imbalance 状態となり、PGI<sub>2</sub> 産生能が極めて低下した状態で、降圧系が十分に作動せず血圧調節機構の恒常性が破綻した状態である。さらに、軽症中毒症と重症中毒症での病態の相違は P.S. 活性よりも C.O. 活性の相違によるものであることが示唆された。また、以上のような胎児循環系での結果は、おそらく母体循環系においても同様に存在していると推測された。

**Synopsis** Characterization of the PGI<sub>2</sub> producing enzyme system (P.E.S.) in pregnancy induced hypertension (PIH) was carried out by comparing its conversion from arachidonic acid (A.A.) or PGH<sub>2</sub> to PGI<sub>2</sub> using enzyme preparations from endothelial cells of the umbilical vein in normal pregnancy (N) and mild (M) and severe (S) types of PIH.

1) The conversion rate from A.A. to PGI<sub>2</sub> in N was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in M and S.

2) The conversion rate from PGH<sub>2</sub> to PGI<sub>2</sub> in N was higher than in M and that in M was higher than in S.

3) The apparent Vmax values (nM/mg protein) (mean ± S.E.M.) for P.E.S. in N ( $0.88 \pm 0.21$ ) were significantly ( $p < 0.05$ ) lower than in M ( $2.76 \pm 0.71$ ) and S ( $1.63 \pm 0.18$ ). The apparent Km values ( $\mu$ M) (mean ± S.E.M.) for P.E.S. in N ( $0.76 \pm 0.25$ ) were significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in M ( $0.29 \pm 0.07$ ) and significantly ( $p < 0.05$ ) lower than in S ( $3.26 \pm 0.78$ ).

4) The apparent Vmax values for PGI<sub>2</sub> synthetase (P.S.) in N ( $0.44 \pm 0.09$ ) and M ( $0.61 \pm 0.10$ ) were

significantly ( $p < 0.05$ ) higher than in S ( $0.11 \pm 0.06$ ). The apparent Km values for P.S. in N, M and S were  $0.12 \pm 0.07$ ,  $0.13 \pm 0.06$  and  $0.16 \pm 0.04$ , respectively.

The present study showed that the symptoms in M may be kept from becoming aggravated by the production of large amounts of PGI<sub>2</sub>, due mainly to activation of cyclooxygenase, whereas progressive disorder of the regulation of blood pressure in S may be caused by low production of PGI<sub>2</sub>. Therefore, two types of PIH, M and S, should be considered as separate clinical entities in terms of PG production. Changes similar to the above, seen in the fetoplacental circulation, are felt to occur in the maternal systemic circulation.

**Key words:** Umbilical endothelial cells • Pregnancy induced hypertension • Cyclooxygenase • PGI<sub>2</sub> synthetase

## 緒言

妊娠中毒症（以下中毒症）の病態は胎児胎盤循環系を中心とした循環不全と考えられ、その原因として局所循環調節因子である prostaglandin (PG) I<sub>2</sub>-thromboxane (TX) A<sub>2</sub>陰陽バランスが TXA<sub>2</sub>優位に偏移している可能性が指摘されている。事実、血管内皮細胞での PGI<sub>2</sub>産生低下や血小板での TXA<sub>2</sub>産生増加が中毒症の病態形成に重要な役割を担っているとの成績は数多く報告されている<sup>5)12)14)</sup>。妊娠すると renin-angiotensin-aldosterone 系をはじめとする昇圧系が亢進し、これがいわゆる妊娠負荷の一つと考えられている。このような昇圧系の亢進に対して、通常妊娠中の血圧が上昇しないのは、降圧系も同様に亢進して循環動態の恒常性を保っているためであり、さらに、中毒症が重症化するに従って renin-angiotensin-aldosterone 系をはじめとする昇圧系はむしろ抑制されることから<sup>1)</sup>、血圧調節の恒常性維持には、とくに降圧系が重要な働きをしていると考えられる<sup>4)</sup>。PGI<sub>2</sub>は血管内皮細胞で産生される主要な降圧因子で、局所循環系での PGI<sub>2</sub>-TXA<sub>2</sub>陰陽バランスを保つうえで重要な働きをしており、中毒症での PGI<sub>2</sub>産生低下の原因を究明することは中毒症発症の一因である降圧系の機能異常を解明するうえで重要である。著者はこれまでに、臍帯静脈血管内皮細胞の phospholipase A<sub>2</sub>活性について正常妊娠と重症、軽症中毒症で比較検討し<sup>2)</sup>、母体と胎児の血管内皮細胞での cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase を併せた両酵素の見かけ上の活性についても正常妊娠と重症中毒症で比較検討<sup>3)</sup>して報告した。そこで本研究は、正常妊娠と重症および軽症中毒症の臍帯静脈血管内皮細胞の cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase を併せ

た両酵素の見かけ上の活性や PGI<sub>2</sub> synthetase 活性を検討し、以前検討した phospholipase A<sub>2</sub>活性の成績<sup>2)</sup>と併せて、PGI<sub>2</sub>合成に携わる phospholipase A<sub>2</sub>, cyclooxygenase, PGI<sub>2</sub> synthetase の3酵素が PGI<sub>2</sub>産生にどのように関与しているかを検討し、中毒症の病態形成における PGI<sub>2</sub>合成に関わる酵素群の意義について考察した。

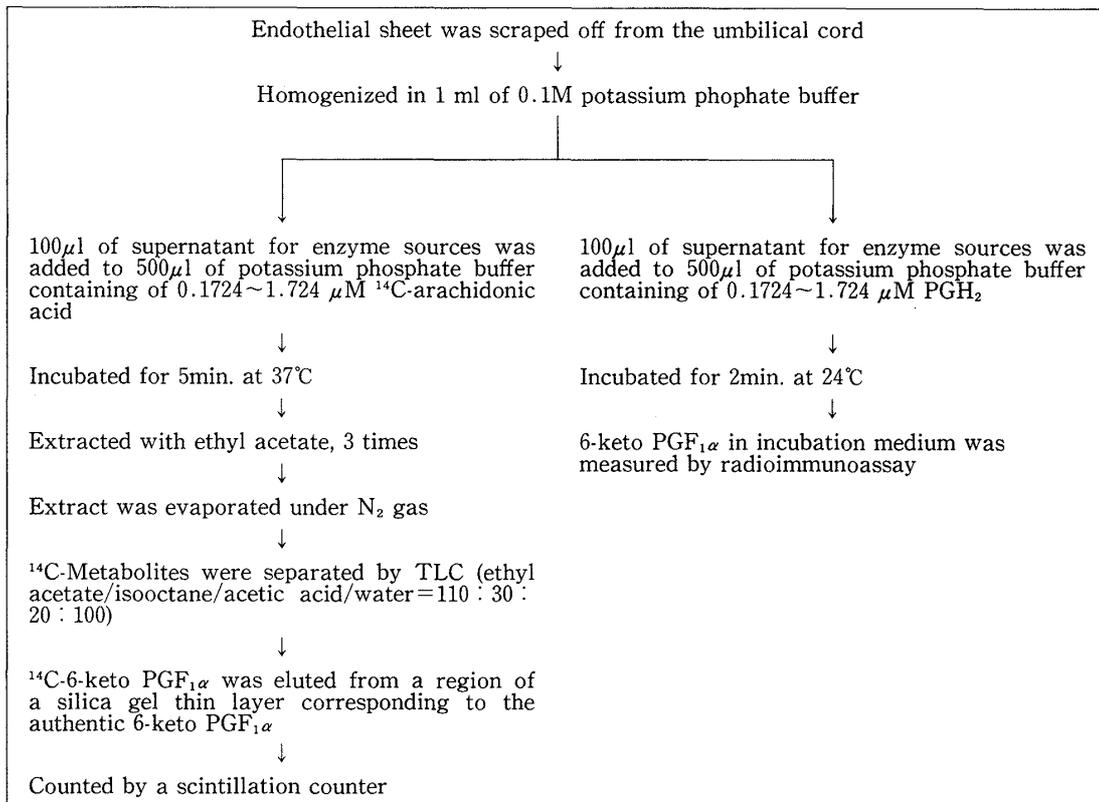
## 研究対象

アラキドン酸から PGI<sub>2</sub>への転換実験での症例は、正常妊婦7例（年齢 $27.9 \pm 3.1$ 歳，分娩週数 $39.2 \pm 0.8$ 週，生下時体重 $3,149.9 \pm 138.7$ g），軽症中毒症妊婦8例（年齢 $28.3 \pm 2.5$ 歳，分娩週数 $38.0 \pm 1.0$ 週，生下時体重 $2,985.5 \pm 99.7$ g），重症中毒症妊婦3例（年齢 $29.7 \pm 3.4$ 歳，分娩週数 $33.3 \pm 2.4$ 週，生下時体重 $1,823.3 \pm 198.9$ g）であった。PGH<sub>2</sub>から PGI<sub>2</sub>への転換実験での症例は、正常妊婦5例（年齢 $28.2 \pm 3.4$ 歳，分娩週数 $39.1 \pm 1.0$ 週，生下時体重 $3,171.8 \pm 149.0$ g），軽症中毒症妊婦4例（年齢 $28.5 \pm 2.5$ 歳，分娩週数 $38.1 \pm 1.3$ 週，生下時体重 $2,999.3 \pm 97.5$ g），重症中毒症妊婦3例（年齢 $28.0 \pm 2.5$ 歳，分娩週数 $33.2 \pm 2.4$ 週，生下時体重 $1,848.0 \pm 216.1$ g）であった。いずれの場合も、重症中毒症妊婦では他の2群と比較して、分娩時週数が有意 ( $p < 0.01$ ) に早く、生下時体重が有意 ( $p < 0.01$ ) に少なかった。すべての症例において、分娩前2週間に PGI<sub>2</sub>産生に影響を与えるような薬剤の投与はされていなかった。中毒症症例はすべて日本産科婦人科学会の診断基準、重症度分類に従って診断した純粋型中毒症で、とくに PGI<sub>2</sub>と血圧との関連を検討するため蛋白尿、浮腫は診断基準から除外した。

## 研究方法

分娩直後の臍帯を約20cmの長さに切断し、た

表1 転換実験の方法



だちに phosphate buffered saline (P.B.S.) 20ml で臍帯静脈を洗浄し、十分に脱血した。脱血後だちに P.B.S. を入れた保存用のビンに入れ、実験に用いるまで  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存した。実験時、室温で自然解氷した後、臍帯静脈に割を入れ、手動的に剝離した血管内皮を potassium phosphate buffer (P.P.B.) 1.5ml に浸し、sonication した後、 $800 \times g$  で10分間遠心して  $\text{PGI}_2$  産生酵素を含む上清を得た。

1. cyclooxygenase と  $\text{PGI}_2$  synthetase を併せた酵素群の活性を調べるためのアラキドン酸から  $\text{PGI}_2$  への転換実験

この上清  $100 \mu\text{l}$  に  $0.1724 \sim 1.724 \mu\text{M}$  の  $^{14}\text{C}$ -アラキドン酸を含む P.P.B. を  $500 \mu\text{l}$  加え、 $37^{\circ}\text{C}$ 、5分間 incubation した。少量の塩酸を加えて酸性化して反応を止め、酢酸エチルで脂質を抽出し、これを薄層クロマトグラフィー (solvent system: 酢酸エチル/イソオクタン/酢酸/水 = 110:30:20:100) で展開して 6-keto  $\text{PGF}_{1\alpha}$  を分離し、これを scintillation counter で測定し、アラキドン酸から

$\text{PGI}_2$  への転換量を求めた (表1)。

2.  $\text{PGI}_2$  synthetase 活性を調べるための  $\text{PGH}_2$  から  $\text{PGI}_2$  への転換実験

この上清  $100 \mu\text{l}$  に  $0.1724 \sim 1.724 \mu\text{M}$  の  $\text{PGH}_2$  を含む P.P.B. を  $500 \mu\text{l}$  加え、 $24^{\circ}\text{C}$ 、2分間 incubation した。その後 dry acetone で incubation medium を急速に凍結させて反応を止め、6-keto  $\text{PGF}_{1\alpha}$  を RIA 法で direct assay することにより、 $\text{PGH}_2$  から  $\text{PGI}_2$  への転換量を求めた (表1)。

上清中の蛋白量は Lowry 法を用いて測定した。各酵素の活性を比較検討するため、Lineweaver-Burk の方法を用いて maximum velocity ( $V_{\text{max}}$ )、Michaelis-Menten constant ( $K_m$ ) を求めた。なお、有意差検定は Mann-Whitney test (U-test) を用いた。

#### 研究成績

1. アラキドン酸から  $\text{PGI}_2$  への転換実験の成績  
アラキドン酸から  $\text{PGI}_2$  への転換量は軽症中毒症群 (軽症群) ( $n=8$ ) で有意 ( $p < 0.05$ ) に多く、正常妊娠群 (正常群) ( $n=7$ )、重症中毒症群 (重症群)

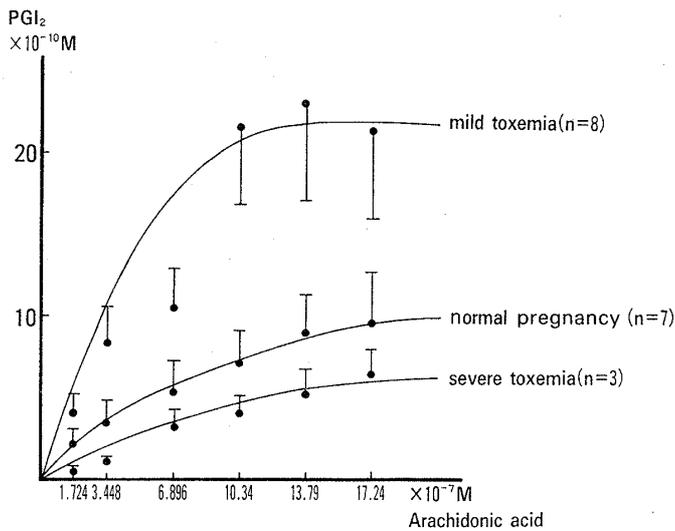


図1 臍帯静脈血管内皮細胞によるアラキドン酸からPGI<sub>2</sub>への転換量

表2 臍帯静脈血管内皮細胞の cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase を併せた酵素群の見かけ上の活性 (mean±S.E.M.)

	Vmax(nM/mg protein)	Km(μM)
正常妊娠(n=7)	0.88±0.21	0.76±0.25
軽症妊娠中毒症(n=8)	2.76±0.71*	0.29±0.07*
重症妊娠中毒症(n=3)	1.63±0.18*	3.26±0.78*

\*p<0.05 (正常妊娠と比較して)

(n=3)の順に多かつた(図1)。Vmax (nM/mg protein) (mean±S.E.M.)は正常群(0.88±0.21)が軽症群(2.76±0.71)、重症群(1.63±0.18)より有意(p<0.05)に低値であつた。Km (μM) (mean±S.E.M.)は正常群(0.76±0.25)が軽症群(0.29±0.07)より有意(p<0.05)に高値、重症群(3.26±0.78)より有意(p<0.05)に低値であつた(表2)。もちろん、軽症群は重症群より有意(p<0.01)に低値であつた。

## 2. PGH<sub>2</sub>からPGI<sub>2</sub>への転換実験の成績

PGH<sub>2</sub>からPGI<sub>2</sub>への転換量は軽症群(n=4)、正常群(n=5)、重症群(n=3)の順に多かつた(図2)。Vmaxは正常群(0.44±0.09)、軽症群(0.61±0.10)が重症群(0.11±0.06)より有意(p<0.05)に高値であつた。Kmは重症群(0.16±0.04)、正常群(0.13±0.06)、軽症群(0.12±0.07)

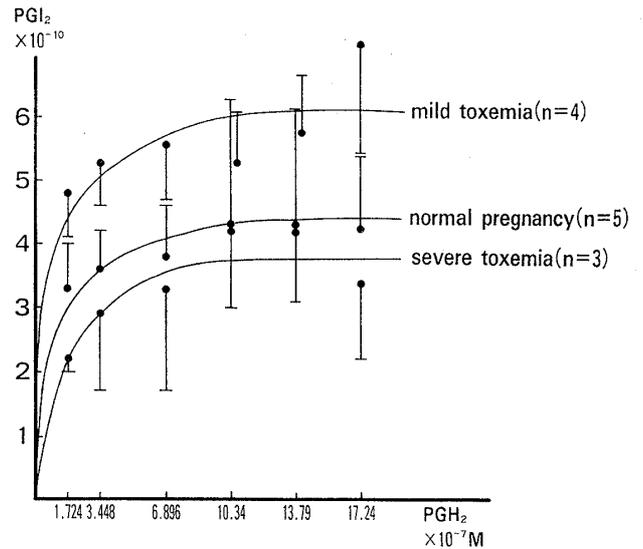


図2 臍帯静脈血管内皮細胞によるPGH<sub>2</sub>からPGI<sub>2</sub>への転換量

表3 臍帯静脈血管内皮細胞の PGI<sub>2</sub> synthetase 活性 (mean±S.E.M.)

	Vmax(nM/mg protein)	Km(μM)
正常妊娠(n=5)	0.44±0.09	0.13±0.06
軽症妊娠中毒症(n=4)	0.61±0.10	0.12±0.07
重症妊娠中毒症(n=3)	0.11±0.06*	0.16±0.04

\*p<0.05 (正常妊娠と比較して)

の順であつたが有意差はなかつた(表3)。

## 考 察

中毒症におけるPGI<sub>2</sub>産生能の低下の原因を酵素量や酵素活性に求めた報告は少ない。Keirse et al. は胎盤組織内のcyclooxygenaseとPGI<sub>2</sub> synthetaseの含有量を測定し、妊娠経過に従つてcyclooxygenaseの量は増加するが、PGI<sub>2</sub> synthetaseの量は妊娠経過中ほとんど変化しないこと<sup>10)</sup>、さらに正常妊娠と重症中毒症の子宮筋に含まれているcyclooxygenaseとPGI<sub>2</sub> synthetaseの含有量を測定したが、両酵素量とも正常妊娠と重症中毒症の間に差がなく、中毒症におけるPGI<sub>2</sub>産生能の低下の原因をPGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の含有量に求めることはできない<sup>11)</sup>と報告した。

一方、PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の活性を検討したものにLewis et al.<sup>6)</sup>の報告がある。彼らはアラ

キドン酸から PGI<sub>2</sub>への転換実験を行い、重症中毒症は正常妊娠より PGI<sub>2</sub>への転換量が少なく、アラキドン酸から PGI<sub>2</sub>への転換を司る酵素 (cyclooxygenase, PGI<sub>2</sub> synthetase) の活性が低下していると結論している。

PGI<sub>2</sub>産生にはその前駆物質であるアラキドン酸を細胞膜リン脂質から遊離して供給する phospholipase A<sub>2</sub>活性も影響を及ぼしている。われわれが以前報告した成績では、phospholipase A<sub>2</sub>の活性は正常妊娠で最も亢進し、軽症中毒症、重症中毒症の順であるため、アラキドン酸供給量も正常妊娠、軽症中毒症、重症中毒症の順に多かつた<sup>2)</sup>。

本研究では phospholipase A<sub>2</sub>により細胞膜リン脂質から遊離されたアラキドン酸を PGI<sub>2</sub>に転換する cyclooxygenase, PGI<sub>2</sub> synthetase の両酵素の活性をそれぞれ求め、PGI<sub>2</sub>産生に関わる両酵素の意義を考察した。

cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase を併せた酵素群の活性は、正常妊娠と比べ軽症中毒症は Vmax が有意に高値、Km が有意に低値であり、重症中毒症は Vmax, Km とともに有意に高値であった。すなわち、軽症中毒症は正常妊娠より少ないアラキドン酸供給量でも効率よくアラキドン酸を利用して多量の PGI<sub>2</sub>を産生できる。一方、重症中毒症は Vmax, Km とともに高値であり、臍帯静脈血中のアラキドン酸濃度は Filshie et al.<sup>7)</sup>によれば 17±5nM/ml plasma で今回の実験系で用いたアラキドン酸濃度と比較して極めて低値で、さらに phospholipase A<sub>2</sub>活性の低下<sup>2)</sup>から、重症中毒症ではさらにアラキドン酸供給量が少ないため、酵素活性とアラキドン酸濃度とが imbalance 状態となり、重症中毒症の PGI<sub>2</sub>産生能は非常に低下していることが示唆された。

PGI<sub>2</sub> synthetase 活性では Vmax は軽症中毒症、正常妊娠、重症中毒症の順に高値で、Km は逆に重症中毒症、正常妊娠、軽度中毒症の順に高値であった。したがって、軽症中毒症は正常妊娠より Vmax が高値で Km が低値、正常妊娠も重症中毒症より Vmax が高値で Km が低値で、PGI<sub>2</sub> synthetase 活性も cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub>

synthetase を併せた酵素群の活性と同様に、軽症中毒症、正常妊娠、重症中毒症の順に亢進していた。

しかし、PGI<sub>2</sub> synthetase 活性でみられた差は cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase を併せた酵素群の活性でみられたほどの差はなく、PGI<sub>2</sub>産生に PGI<sub>2</sub> synthetase 活性も多少の影響を与えているが、最も大きな影響を与えているのは cyclooxygenase であることが示唆された。このことは cyclooxygenase が妊娠により誘導されてくるとの成績<sup>10)</sup>を考え併せると興味深く、cyclooxygenase が PGI<sub>2</sub>合成酵素系の律速酵素であることが確認された。この結果は、大動脈では PGI<sub>2</sub> synthetase は多量に存在するが、cyclooxygenase は微量しか存在しないという報告<sup>9)</sup>やウシの四つの心臓弁では PGI<sub>2</sub> synthetase はほぼ同量であるが、cyclooxygenase の量には大きな差があり、これが PGI<sub>2</sub>産生量の相違の原因になるという報告<sup>9)</sup>、さらに血管系の細胞の cyclooxygenase と PGI<sub>2</sub> synthetase 活性を比較すると、PGI<sub>2</sub> synthetase は cyclooxygenase より40倍も活性が強く、アラキドン酸から PGH<sub>2</sub>の産生が低く抑えられた状態にあるという報告<sup>13)</sup>など、cyclooxygenase が PGI<sub>2</sub>産生の調節に重要や役割を担っていることを示す数多くの報告と一致するものである。

以上のことから、軽症中毒症では正常妊娠と比較してアラキドン酸の供給量は少ないが、主に cyclooxygenase 活性が亢進し、これに PGI<sub>2</sub> synthetase 活性の亢進も加わり、少量のアラキドン酸を有効に利用して多量の PGI<sub>2</sub>を産生できる。すなわち、軽症中毒症は spontaneous hypertensive rat の血管系の PGI<sub>2</sub>産生量が血圧の上昇に従って代償的に増加するのと同様に、妊娠による昇圧系の亢進に対し、代償的に PGI<sub>2</sub>を中心とする降圧系が作動して高血圧の増悪をある程度防ぎ、血圧調節機構がある程度保たれた状態であるといえる。ところが、重症中毒症ではアラキドン酸の供給量が少ないことから基質量と cyclooxygenase 活性とが imbalance の状態にあり、PGI<sub>2</sub>産生能が非常に低下している。したがって、重症

中毒症は、妊娠負荷に対し、PGI<sub>2</sub>を中心とする降圧系の代償機構が十分に作動せず、血圧調節機構がほとんど破綻した状態にあると考えられるため、軽症中毒症とは全く異なつた病態であることが示唆された。

このような軽症中毒症と重症中毒症でみられる病態の相違には、とくに cyclooxygenase 活性が大きな影響を与えていることが示唆された。

さらに、正常妊娠や妊娠中毒症における PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の活性は胎児胎盤循環系と母体循環系とは同様の傾向にあるとの著者らの成績<sup>3)</sup>もあり、このような妊娠中毒症でみられた胎児胎盤循環系での PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の活性の相違は母体循環系にも同様に存在すると推測された。

### 結 語

臍帯静脈血管内皮細胞における PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の活性について正常妊娠と軽症および重症中毒症の間で比較検討した。軽症中毒症では cyclooxygenase 活性が亢進して、PGI<sub>2</sub>産生能が高く、降圧系の代償機構が十分に作動して血圧調節の恒常性が保たれた状態であるのに対し、重症中毒症では cyclooxygenase 活性とアラキドン酸供給量が imbalance 状態となつて PGI<sub>2</sub>産生能が非常に低下し、このため降圧系の代償機構が十分に作動せず血圧調節の恒常性が破綻した状態であることが示唆された。このような軽症中毒症と重症中毒症の病態の相違に cyclooxygenase を中心とした PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の活性が大きな影響を与えており、中毒症の病態形成における PGI<sub>2</sub>産生に関わる酵素群の重要性が示唆された。また、このような PGI<sub>2</sub>産生能の相違は胎児胎盤循環系と同様に母体循環系にも存在すると推測された。

### 文 献

1. 望月真人, 本山 覚, 山崎峰夫: 妊娠中毒症の病態 内分泌系—妊娠高血圧症の成因, 病態解明に関する内分泌学的研究—。産と婦, 50: 1043, 1983.
2. 関 博之, 神保利春, 佐藤和雄: 妊娠中毒症臍帯血管内皮細胞の Phospholipase A<sub>2</sub>活性, 血液と脈管, 18: 582, 1987.

3. 関 博之, 水野正彦, 佐藤和雄, 中林正雄: 妊娠中毒症の母体, 胎児血管系における PGI<sub>2</sub>産生能の酵素学的考察。日産婦誌, 39: 905, 1987.
4. 山崎峰夫, 森川 肇, 望月真人: 妊娠高血圧症の病態解析に関する研究—angiotensin II ならびに食塩負荷時の昇圧系, 降圧系の内分泌動態の検討—。日産婦誌, 37: 2315, 1985.
5. Dadak, C., Kefalides, A., Sinzinger, H. and Weber, G.: Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies. Am. J. Obst. Gynec., 144: 792, 1982.
6. Downing, I., Shepherd, G. and Lewis, P.: Kinetics of prostacyclin synthetase in umbilical artery microsomes from normal and pre-eclamptic pregnancies. Br. J. Pharmac., 13: 195, 1982.
7. Filshie, G.M. and Anstey, M.D.: The distribution of arachidonic acid in plasma and tissues of patients near term undergoing elective or emergency caesarean section. Br. J. Obst. Gynec., 85: 119, 1978.
8. Glyglewski, R.J., Bunting, S., Flower, R.J. and Vane, J.R.: Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. Prostaglandins, 12: 685, 1976.
9. Honda, A., Morita, I., Mori, Y. and Murota, S.: Comparative study on the prostacyclin producing activities in bovine heart valves. Thrombosis Research, 22: 381, 1981.
10. Keirse, M.J.N.C., Erwich, J.J.H.M. and Klok, G.: Not prostacyclin synthetase but prostaglandin endoperoxide synthetase increases with human placental development. Prostaglandins, 31: 527, 1986.
11. Keirse, M.J.N.C., Moonen, P. and Klok, G.: Control of prostacyclin synthesis in pregnancy-induced hypertension. Prostaglandins, 29: 643, 1985.
12. Martensson, L. and Wallenburg, H.C.S.: Uterine venous concentrations of 6-keto PGF<sub>1α</sub> (6-k) in normal pregnant (NP) and pregnancy-induced hypertensive (PIH) women. Society for Gynecologic Investigation, 31st Annual Meeting, 243. 1984.
13. Murota, S., Chang, W.C., Koshihara, Y. and Morita, I.: Importance of cyclooxygenase induction in the biosynthesis of prostacyclin. Adv. Pros. Throm. Leu. Research, 11: 99, 1983.
14. Walsh, S.W., Behr, M.J. and Allen, N.H.: Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. Am. J. Obst. Gynec., 151: 110, 1985.

(No. 6790 平2・4・9 受付)