

正常妊婦ならびに正常成熟胎児のセロトニン代謝

高知医科大学産科婦人科学教室

岡谷 裕二 田村成一郎 相良 祐輔

Serotonin Metabolism in Normal Pregnant Women and Fetus

Yuji OKATANI, Seiichiro TAMURA and Yusuke SAGARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School, Kochi

概要 高速液体クロマトグラフィーを用いた plasma free Serotonin (5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA), Tryptophan の同時微量定量法を確立し, 正常妊婦ならびに正常成熟胎児の5-HT 代謝動態を検討し, 以下の成績を得た.

1. 妊婦 plasma free 5-HT, Tryptophan, 血小板中5-HT 濃度には, 妊娠中明らかな変動は認められなかった.

2. 妊婦 plasma free 5-HIAA 濃度は, 妊娠中期まで同一レベルで推移し, 30週頃より漸増し, 37週に peak に達し, 以後40週まで漸減した.

3. 臍帯動脈(UA), 臍帯静脈(UV) の plasma free 5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度は, 母体血に比し有意に高値を示した.

4. UA, UV の血小板中5-HT 濃度は, 母体血小板中濃度に比し有意に低値であった.

5. plasma free 5-HT 濃度については, 母体血—UA, UV 間に相関が認められなかったが, plasma free 5-HIAA, Tryptophan については, 母体血—UA, UV 間に有意の相関が認められた.

6. 血中総5-HT (plasma free 5-HT+血小板中5-HT)/Tryptophan ratio は UA, UV 値が母体血値に比し有意に低値であった. また plasma free 5-HIAA/5-HT ratio は, UV, UA 値は母体血値に比し有意に高値を示した.

7. 母体血 UV の plasma β -Thromboglobulin 濃度には差は認められなかった.

以上, 正常妊婦および正常成熟胎児の5-HT 代謝動態ならびに母児相関を明らかにすると同時に, 胎児における活発な5-HT 代謝回転の存在することが示唆された.

Synopsis To evaluate serotonin (5-HT) metabolism in normal pregnant women and their fetuses, plasma free 5-HT, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), Tryptophan (TRP) and platelet free 5-HT content were determined by HPLC with electrochemical detection.

Plasma free 5-HT and TRP concentrations and platelet 5-HT content in pregnant women did not change during pregnancy. In contrast, plasma free 5-HIAA increased after 30 weeks of gestation and reached its peak at 37 weeks. 5-HT, 5-HIAA and TRP concentrations in umbilical cord plasma were significantly higher than in maternal plasma. However, platelet 5-HT content in the fetus was significantly lower than in the mother. No significant correlation was found between 5-HT concentrations in maternal and cord plasma. However, a significant correlation was found between 5-HIAA, concentrations in maternal and cord plasma. The total 5-HT/TRP ratio in cord blood was significantly lower than in the maternal vein. The 5-HIAA/5-HT ratio in cord plasma was markedly higher than in maternal plasma.

In conclusion, we demonstrated the patterns of plasma free 5-HT, 5-HIAA, TRP and platelet 5-HT concentrations in normal pregnant women and their fetuses. Furthermore, rapid 5-HT metabolism in the fetus was suggested.

Key words: Serotonin • Pregnancy • Fetus • HPLC

緒言

Serotonin (5-HT) は末梢組織では腸クロム親和性細胞で産生される活性アミンで¹²⁾, とくに産科領域では, 5-HT が末梢血管や臍帯血管を収縮させ⁴⁾⁸⁾¹⁹⁾, また, 血小板凝集作用を有することか

ら, 妊娠中毒症や子宮内胎児発育遅延における5-HT の役割が注目されている²²⁾²⁶⁾. しかしながら, 妊婦ならびに胎児の5-HT 動態についてはいまだ明確ではない. しかも5-HT の測定は, 従来, 測定系の感度の制約から, 末梢血中で, 5-HT の

carrier とされる血小板中の5-HT 濃度¹¹⁾³⁰⁾あるいは血中総5-HT 濃度に限られており¹³⁾²⁴⁾, 生理活性を有する血漿中の free 5-HT 濃度についての検討はいまだなされていない。

そこで, 筆者らは新たに高速液体クロマトグラフィーを用い, 血漿中の free 5-HT, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), および Tryptophan の同時微量定量法を確立すると同時に²³⁾正常妊婦の妊娠経過に伴う5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度の変動, ならびに正常成熟胎児血中の5-HT 代謝動態を検討した。

実験対象および方法

妊娠7週から40週までの正常妊婦56例, 非妊婦5例, 正期産での経膈分娩12例, 反復予定帝王切開例5例を対象とした。児はすべて Appropriate for date であり, 胎児仮死徴候および新生児合併症は認められなかつた。

試料の調整

妊婦肘静脈および分娩直後の臍帯動脈(UA), 臍帯静脈(UV)よりヘパリン採血した。血液はただちに EDTA・2Na (10mg/100 μ l) を含むシリコン処理遠心チューブに移し, 800rpm, 15分間遠心し, その上清の一部を採取し, platelet rich plasma (PRP) とした。ひきつづき3,000rpm, 15分間遠心し, その上清を platelet free plasma (PFP) とした。PRP は一部を血小板測定用に, 残りは氷水中で sonication した。血漿試料は等量の 0.2N 過塩素酸を加え振盪し, クロロホルム4ml を加え振盪後1,680 \times g で10分間冷却遠心し, その上清をさらに156,600 \times g で5分間冷却遠心しその上清を測定試料とした。

HPLC の測定条件ならびに測定精度

HPLC 装置はポンプに医理化社製 Chromatic P-500を, 検出器に同社製 Amperometric Detector E-502を用いた。カラムは逆相系 ODS RP-18 を, 展開溶媒は5%acetonitrile-0.1M sodium acetate-citrate buffer (pH 4.1) (v/v)を用いた。検出器の加電圧は0.9V (Ag/AgCl) とし, 内部標準物質には4-hydroxyphenylacetic acid (HPA) を用いた。本測定系の最小検出感度は signal-to-noise ratio を3とした場合, Tryptophan : 17.5

pg, 5-HT : 7.1pg, 5-HIAA : 7.6pg, HPA : 12.2 pg であつた。全操作過程における回収率は, Tryptophan : 100.7 \pm 5.7% (n=7), 5-HT : 100.0 \pm 1.5% (n=7), 5-HIAA : 99.3 \pm 1.5% (n=7), HPA : 99.0 \pm 1.9% (n=7) であつた。また interassay coefficient of variance は Tryptophan : 5.7%, 5-HT : 1.5%, 5-HIAA : 1.5%, HPA : 1.9% であつた。血小板数の測定は Sysmex 社製 Thrombocytometer を用いて測定した。血漿中 β -Thromboglobulin (β -TG) は Amersham 社製 β -TG RIA kit を用いて測定した。

推計学的有意性の検討は Student's t test を用いて行なつた。

実験成績

1. 妊娠経過に伴う妊婦 PFP 中5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度の変動

妊婦 PFP 中の5-HT 濃度は, 妊娠初期(7~15週)で1.18 \pm 0.45ng/ml (Mean \pm S.D. 以下略, n=6), 妊娠中期(16~27週)で1.20 \pm 0.66ng/ml (n=7), 妊娠後期(28~40週)で1.25 \pm 0.53ng/ml (n=33) であり, 妊娠の経過に伴う明らかな変動は認められず, しかも非妊婦(0.84 \pm 0.44ng/ml, n=5) と同一レベルであつた (図1)。

5-HIAA については, 妊娠初期, 中期でそれぞれ, 2.71 \pm 0.34ng/ml (n=6), 3.63 \pm 0.17ng/ml (n=18) で, 非妊婦と同一レベルであつたが, 妊娠30週頃より漸増し, 37週で9.37 \pm 2.57ng/ml (n=6) とピークに達し (p<0.001, vs 妊娠初期群, p<0.001, vs 妊娠中期群), 以後減少し, 39~40週で5.82 \pm 2.26ng/ml (n=13) を示した。

Tryptophan 濃度については図1に示すごとく, 妊娠経過に伴う明らかな変動は認められなかつた。

2. 妊娠経過に伴う妊婦血小板中5-HT 濃度の変動

妊婦血小板中5-HT 濃度は, 妊娠初期, 中期, 後期で, それぞれ0.81 \pm 0.24ng/10⁶cells (n=8), 0.68 \pm 0.15ng/10⁶cells (n=20), 0.79 \pm 0.15ng/10⁶cells (n=28) であり, 妊娠経過に伴う明らかな変動は認められず, しかも非妊婦(0.96 \pm 0.22ng/

10⁶cells, n=5) と同一レベルであつた (図2).

3. 臍帯血 PFP 中の5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度と母体血 PFP 中濃度との比較

UV, UA の PFP 中の5-HT 濃度は, それぞれ $2.40 \pm 1.05 \text{ ng/ml}$ (n=11), $3.30 \pm 1.94 \text{ ng/ml}$ (n=11) で, 母体血の $1.38 \pm 0.41 \text{ ng/ml}$ (n=11) に比し, いずれも有意の高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$) (図3A). 5-HIAA 濃度については UV, UA

中で, それぞれ $19.54 \pm 6.78 \text{ ng/ml}$ (n=17), $21.96 \pm 5.42 \text{ ng/ml}$ (n=17) で, 母体血の $6.54 \pm 3.42 \text{ ng/ml}$ (n=17) に比し, いずれも有意に高値であつた ($p < 0.01$, $p < 0.01$) (図3B). Tryptophan 濃度については, UV, UA でそれぞれ $1.28 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ (n=17), $1.20 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ (n=17) で母体血中の $0.59 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$ (n=17) に比し, いずれも有意に高値であつた ($p < 0.01$, $p < 0.01$) (図3C).

4. 臍帯血小板中の5-HT 濃度

UV, UA の血小板中5-HT 濃度は, それぞれ $0.42 \pm 0.24 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$ (n=12), $0.44 \pm 0.23 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$ (n=12) で母体血小板中5-HT 濃度の $0.94 \pm 0.21 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$ (n=12) に比し, いずれも有意に低値であつた ($p < 0.01$, $p < 0.01$) (図4).

5. 母体血と臍帯血 PFP 中の5-HT, 5-HIAA,

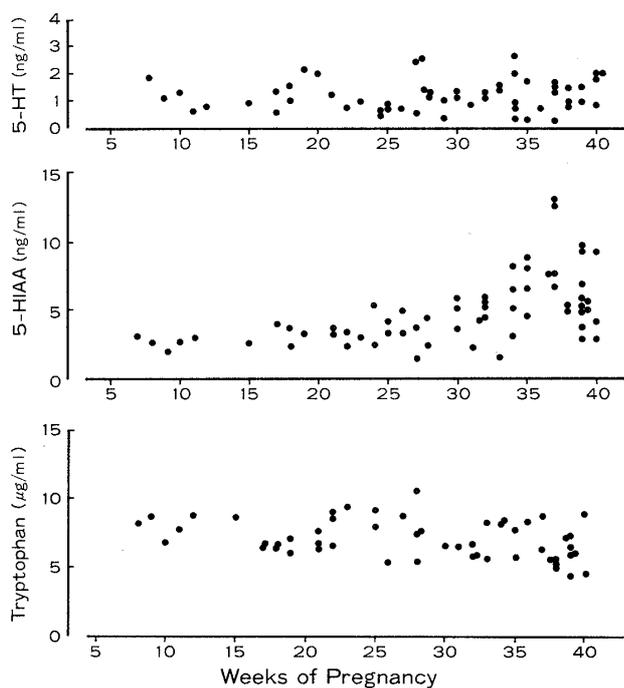


図1 正常妊娠経過における血漿中5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度の変動

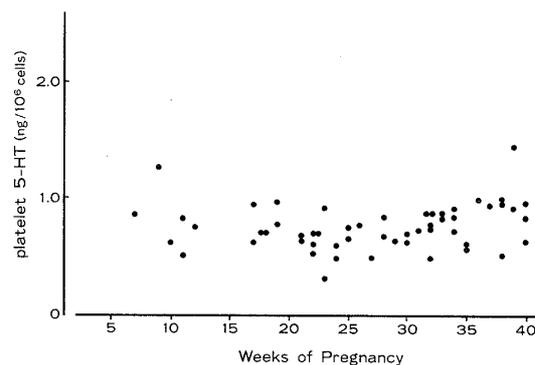


図2 正常妊娠経過に伴う血小板中5-HT 濃度の変動

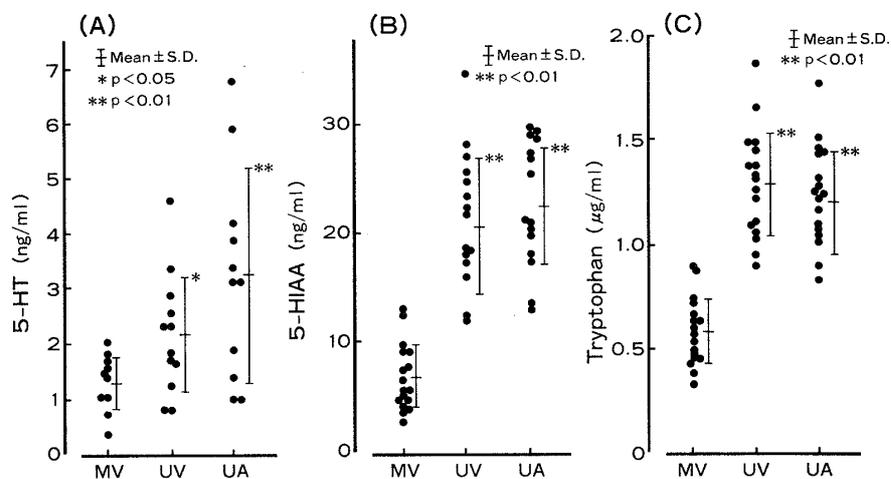


図3 母体血 (MV), 臍帯静脈 (UV), 臍帯動脈 (UA) 血漿中5-HT, 5-HIAA, Tryptophan 濃度

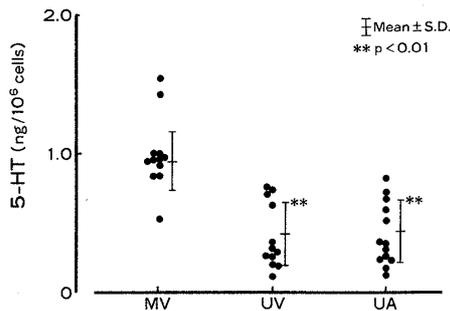


図4 母体血(MV), 臍帯静脈(UV), 臍帯動脈(UA) 血小板中5-HT濃度

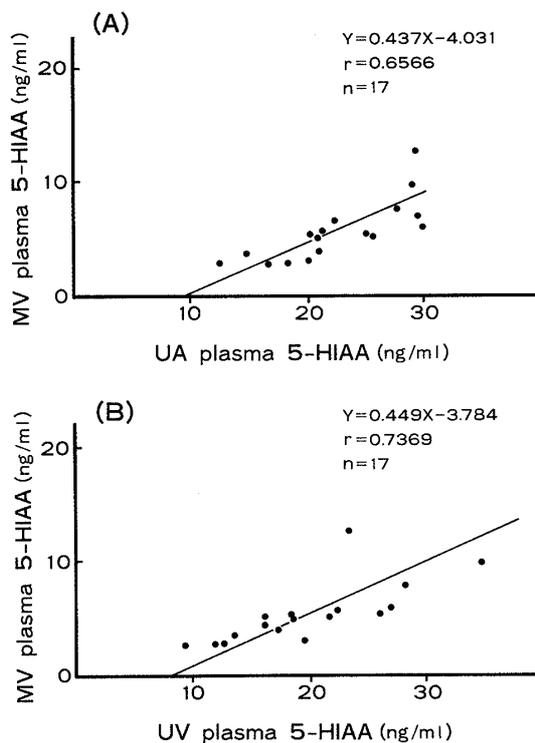


図5 臍帯動脈(UA)一母体血(MV), 臍帯静脈(UV) 一母体血間の血漿中5-HIAA濃度の相関

Tryptophan濃度の相関

UV, UAのPFP中5-HT濃度と母体血PFP中5-HT濃度間には相関は認められなかつた。5-HIAAについてはUV一母体血間, UA一母体血間には, 相関係数 $r=0.7369$ ($n=17$), $r=0.6566$ ($n=17$)と, いずれも有意の相関が認められた($p<0.01$, $p<0.01$) (図5)。Tryptophan濃度についてもUV一母体血間, UA一母体血間に, それぞれ相関係数 $r=0.557$ ($n=17$), $r=0.495$ ($n=17$)と, いずれも有意の相関が認められた($p<0.05$, $p<0.05$)。

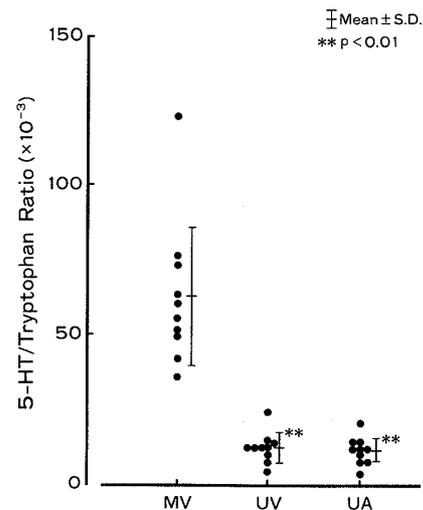


図6 MV, UV, UA中の総5-HT/Tryptophan ratio

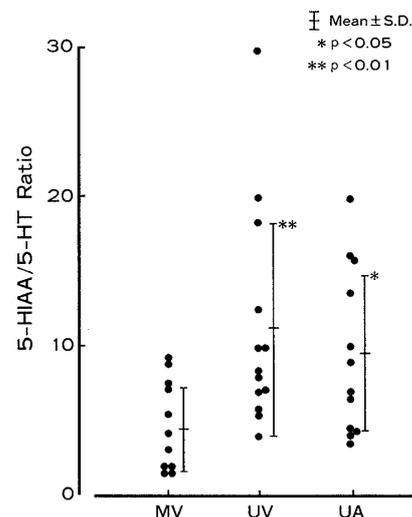


図7 MV, UV, UA血漿中5-HIAA/5-HT ratio

6. 母体血, 臍帯血中総5-HT/Tryptophan ratio およびPFP中5-HIAA/5-HT ratio

血中総5-HT濃度(PFP中5-HT+血小板中5-HT)/Tryptophan ratioについては, 母体血, UV, UAでそれぞれ 62.5 ± 23.5 ($\times 10^{-3}$, $n=10$), 12.2 ± 5.1 ($\times 10^{-3}$, $n=10$), 11.4 ± 4.3 ($\times 10^{-3}$, $n=10$)でUV, UAとも母体血に比し有意に低値であつた($p<0.01$, $p<0.01$) (図6)。

PFP中5-HIAA/5-HT ratioについては母体血, UV, UAで, それぞれ 4.44 ± 2.90 ($n=12$), 11.22 ± 7.05 ($n=12$), 9.60 ± 5.24 ($n=12$)でUV, UAとも母体血に比し有意に高値であつた($p<0.01$, $p<0.05$) (図7)。

7. 母体血, UV の PFP 中 β -TG 濃度

母体血, UV の PFP 中 β -TG 値は, それぞれ $49.0 \pm 5.24 \text{ ng/ml}$ ($n=12$), $59.5 \pm 23.7 \text{ ng/ml}$ ($n=12$) で有意の差は認められなかつた.

考 案

妊婦血中総5-HT濃度については, 報告者間に大きなバラツキがあり, しかも妊娠経過に伴う変動についても, 妊娠末期に増量するという成績や²⁰⁾, 変動がみられない¹⁵⁾といった報告がなされており, 必ずしも一定の見解に達していないのが現状である. 末梢血中に存在する5-HTは, 主に胃腸管の腸クロム親和性細胞で産生され¹²⁾, 血小板中に大量に取り込まれることから²¹⁾, 血中総5-HT濃度は, 血小板数や血小板中5-HT濃度に大きく左右され, これらの因子が5-HT濃度のバラツキを大きくしているものと考えられる. したがって, 特定の疾患群の5-HT代謝の病態解明を行なう際には, 血小板中5-HT濃度のみならず, 生理活性を有する plasma free 5-HT濃度の測定が極めて重要と考えられる. 今回, 従来極めて困難とされていた plasma free 5-HTのみならず, 5-HIAA, Tryptophanも同時に測定することができる測定系を開発したことで²³⁾, plasma free 5-HTおよび血小板中5-HT濃度を個別的に測定できると同時に, 5-HT代謝のより詳細な検討が可能となつた.

今回の成績から, 妊婦 plasma free 5-HT濃度には妊娠経過中明らかな変動は認められず, 血小板中5-HT濃度についても妊娠経過に伴う変動は認められなかつた. 一方, 5-HTの代謝物である5-HIAAについては, 妊娠後期に増量を示し5-HTの動態とは異なることが示された. このように5-HTと5-HIAAの動態が異なる原因については明確ではないが, 5-HTの metabolic clearance rateが迅速であることから³⁾, 妊娠後期に5-HTの産生が増量しているか, あるいは血小板からの5-HTの放出が増量しているものの, 胎盤, 血管, 肝, 肺等の末梢臓器で5-HIAAへ速やかに転換された可能性も否定できない. 血小板からの5-HT放出については, 正常妊婦の血中 β -TG値は, 妊娠末期に軽度増量するとされており²⁾, 血小板か

らの5-HT放出が妊娠末期に増加することが示唆される. しかしながら, 一方で, 正常妊婦の platelet life spanは非妊婦と差は認められておらず²⁵⁾, また血小板数も妊娠中に増加が認められず³⁾, しかも血漿中の β -TG濃度の増量も極めて軽度にとどまることから²⁾, 妊娠後期での5-HIAAの増量は, 母体血小板からの5-HT放出の増量とその主要因であるとは考え難い.

一方, 臍帯血 plasma free 5-HT, 5-HIAA濃度については, いずれも母体血に比し高値を示すことが明らかとなつた. 胎盤には5-HTの産生酵素である5-hydroxytryptophan decarboxylase活性は証明されていない¹⁴⁾. また, 胎盤には5-HTの不活性化酵素である Monoamine oxidase (MAO)活性が存在し, 胎盤の5-HT通過性はほとんど認められておらず⁶⁾, 今回の検討でも母体血—臍帯血 plasma free 5-HT値間に相関は認められなかつた. したがって, 臍帯血中5-HTは胎児自身が産生したものに由来すると推測される. しかしながら, 5-HIAAについては母体血—臍帯血中間に相関が示され, しかも臍帯側に高値であつた. このことは5-HIAAの胎盤通過性を示唆させると同時に, 妊娠後期に母体血中で認められた5-HIAA濃度の増量は, 胎児の5-HT産生増量による可能性が示唆される. 家兎胎仔を用いた Block et al.の検討でも⁵⁾, 腸内5-HT含量は胎齢18日目より, 妊娠末期に相当する胎齢28~30日目に著増しており, またヒト羊水中の5-HIAA濃度も妊娠30週頃より妊娠末期にむけて増量することが明らかにされている⁹⁾.

血中総5-HT濃度については Gujrati et al.は臍帯血中に¹¹⁾, Tu et al.²⁴⁾は母体血中に高値を示すとしており, 必ずしも一致した成績が得られていない. 今回の検討では, plasma free 5-HTは母体血に比し臍帯血に高値を示し, 一方, 血小板中5-HT濃度については Whaun²⁹⁾と同様に, 臍帯血に低値であつた. 臍帯血 plasma free 5-HT濃度が母体血に比し高値を示す原因としては, 胎児側での, ①5-HT産生が活発である, ②血小板への5-HT uptake能が低い, ③血小板からの5-HTの放出が増加している, といった因子が推測される.

まず、5-HTの産生能については5-HTがTryptophanより生合成されることから、その生合成能を血中総5-HT/Tryptophan ratioをとることにより比較した。このratioは臍帯血側で極めて低値であることから、胎児における5-HT産生能はいまだ低値であることが推測される。家兎胎仔の腸内5-HT含量を検討した成績でも⁵⁾生後10日齢に比し、胎仔期は低値であり、胎仔の5-hydroxytryptophan decarboxylase活性はいまだ低値であることが示唆されている。

次に血小板の5-HT up takeについては臍帯血血小板中5-HT濃度が低値を示すことから、胎児血小板の5-HTの取り込みが少ないものと推測された。胎児血小板の5-HT濃度の低値は、一方で胎児5-HT産生能が低いことがその一因と考えられるが、5-HIAAが胎児で高値を示すと同時に、plasma free 5-HIAA/5-HT ratioが胎児側で高値を示すことから、産生された5-HTは血小板へは取り込まれず5-HIAAへの転換不活化される代謝が極めて活発であることがその一因であることが強く示唆された。

β -TGは血小板の α 顆粒中に存在する血小板特異蛋白であり、血小板の凝集、崩壊により5-HTとともに血中へ放出される¹⁸⁾。そこで、血小板の5-HT放出能をplasma β -TGを測定することにより比較した。plasma β -TG値には母体血—臍帯血間には差が認められず、胎児側でのplasma free 5-HTの高値は、胎児血小板からの5-HT放出が亢進しているためとは考え難い。このことは、胎児血小板のADP, epinephrine凝集能は母体血小板に比し低値であり⁷⁾、また、分娩の影響についても分娩に伴う胎児血、新生児尿中5-HT濃度の増加は認められないことから明らかである。

今回、正常妊婦ならびに胎児の5-HT代謝動態の一端を明らかにした。5-HTの妊娠および胎児における生理学的意義についてはいまだ明らかではない。しかしながら、最近、妊娠中毒症や胎児発育遅延における血小板、ならびに血液凝固能の異常が明らかにされている¹⁾¹⁰⁾²⁸⁾³⁰⁾。5-HTが血小板に大量に存在し、5-HTが直接的にあるいはepinephrineやnorepinephrineによる血管収縮を

増強させ、さらに、臍帯動脈においては5-HTはangiotensin IIやepinephrineよりも強力な収縮作用を有することなどが明らかにされるにつれて¹⁶⁾これらの疾患の発症病態における5-HTの役割が注目されつつある。一方、治療の面でも5-HTの特異的レセプターのantagonistであるketanserinの妊娠中毒症に対する有効性に関する報告も散見されるようになった¹⁷⁾²⁷⁾。

いずれにしても、血漿中ならびに血小板の5-HT代謝を個別的にアプローチすることが可能となったことで、5-HT代謝を中心としたこれらの疾患群についてのより詳細な病態解明が行なえるようになったものと考えられる。

本論文の要旨は、第59回日本内分泌学会総会、第39回日本産科婦人科学会学術講演会で発表した。

文 献

1. 村田 誠：正常妊婦・産婦・褥婦および妊娠中毒症患者の血小板の動態。日産婦誌，35：773, 1983.
2. 坂本卓史：妊娠中毒症における血小板に関する研究。日産婦誌，35：905, 1983.
3. Bamed, E.R., Maclusky, N.J., Decherney, A.H. and Naftolin, F.: Monoamine oxidase activity in the term human placenta. Am. J. Perinatol., 3: 219, 1986.
4. Bjφro, K. and Pederson, S.S.: In vitro perfusion studies on human umbilical arteries. I. Vasoactive effect of serotonin, PGF_{2α} and PGE₂. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 65: 351, 1986.
5. Block, V.D., Yoshizaki, K. and Solomon, S.: Serotonin content of rabbit lung and small intestine during perinatal development. Life Science, 38: 431, 1985.
6. Brzezinski, A., Koren, Z., Pfeifer, Y. and Sulman, F.G.: The metabolism of serotonin in amniotic fluid. J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw., 69: 661, 1962.
7. Corby, D.G. and Zuck, T.F.: Newborn platelet dysfunction, a storage pool and release defect. Thrombos Haemostas (Stuttg.), 36: 200, 1976.
8. Eltherington, L.G., Stoff, J., Highes, T. and Melman, J.K.: Constriction of human umbilical arteries. Circ. Res., 22: 741, 1968.
9. Emery, A.E.H., Eccleston, D., Scrimgeour, J.B. and Johnstone, M.: Amniotic fluid composition in malformations of the central nervous system. J. Obstet. Gynaec. Br. Commonw., 79:

- 154, 1972.
10. *Fuse, Y.* : Small-for gestational-age neonates. A study of blood coagulation and fibrinolysis. *Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol.*, 12: 291, 1986.
 11. *Gujrati, V.R., Shanker, K., Parman, S.S., Vrat, S., Chandrawati, V. and Bhargava, K.P.* : Serotonin in toxemia of pregnancy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 12: 9, 1985.
 12. *Hardisty, R.M. and Stacey, R.S.* : 5-Hydroxytryptamine in normal human platelets. *J. Physiol.*, 130: 711, 1955.
 13. *Jelen, I., Fananapazir, L. and Crawford, T.B. B.* : The possible relation between late pregnancy hypertension and 5-hydroxytryptamine levels in maternal blood. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86: 468, 1979.
 14. *Klinge, E., Panttila, O. and Tissari, A.* : The content of 5-hydroxytryptamine in human uterine and placental tissue and their 5-hydroxytryptophan decarboxylase and monoamine oxidase activities in normal and toxemic pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 43: 107, 1964.
 15. *Krupp, P. and Krupp, I.* : Serotonin and toxemia of pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 15: 237, 1960.
 16. *Mak, K.K.W., Gude, N.M., Walters, W.A.W. and Boura, A.L.A.* : Effects of vasoactive autacoids on the human umbilical/fetal placental vasculature. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 91: 99, 1984.
 17. *Montenegro, P., Knuppe, R.A., Shah, D. and O'Brien, W.F.* : The effect of serotonergic blockade in postpartum preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 153: 130, 1985.
 18. *Moore, S., Pepper, D.S. and Cash, J.D.* : The isolation and characterization of a platelet-specific β -globulin (β -thromboglobulin) and the detection of antiurokinase and antiplasmin released from thrombin-aggregated washed human platelets. *Biochem. Biophys. Acta*, 379: 360, 1975.
 19. *Myers, J.H., Mecca, T.E. and Webb, R.C.* : Direct and sensitizing effects of serotonin agonists and antagonists on vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7(Suppl. 7) S: 44, 1985.
 20. *O'Reilly, S. and Loncin, M.* : Ceruplasmin and 5-hydroxyindole metabolism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 98: 8, 1967.
 21. *Passonen, M.K.* : Release of 5-hydroxytryptamine from blood platelet. *J. Pharm. Pharmacol.*, 17: 681, 1965.
 22. *Raddy, D.V., Adams, F.H. and Baird, C.* : Teratogenic effect of serotonin. *J. Pediatr.*, 63: 394, 1963.
 23. *Sagara, Y., Okatani, Y., Yamanaka, S. and Kiriya, T.* : Determination of plasma 5-hydroxytryptophan, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, tryptophan and melatonin by HPLC with electrochemical detection. *J. Chromatogr.*, 431: 170, 1988.
 24. *Tu, J. and Wong, C.Y.* : Serotonin metabolism in normal and abnormal infants during the perinatal period. *Biol. Neonate.*, 29: 187, 1976.
 25. *Wallenburg, H.C.S. and Van-Kessel, P.H.* : Platelet life span in normal pregnancy as determined by a non-radiographic technique. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 85: 33, 1978.
 26. *Weiner, C.P.* : The role of serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156: 885, 1987.
 27. *Weiner, C.P., Gelefan, R. and Socol, M.L.* : Intrapartum treatment of preeclamptic hypertension by Ketanserin serotonin receptor antagonist. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149: 576, 1984.
 28. *Weiner, C.P., Kwaan, H.C., Xu, C., Paul, M., Burmeister, L. and Hauck, W.* : Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 65: 301, 1985.
 29. *Whaun, J.M.* : The platelet of the newborn infant. 5-hydroxytryptamine uptake and release. *Thrombos. Biathes. Haemorrh (Stuttg.)*, 30: 327, 1973.
 30. *Whigham, K.A.E., Howie, P.W., Drummond, A.H. and Prentice, C.R.M.* : Abnormal platelet function in preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 85: 28, 1978.

(No. 6829 平 2 · 7 · 16 受付)