

# 分娩前後の母体, 胎児および新生児における松果体ホルモン (メラトニン) の分泌動態に関する研究 —とくに昼夜差について—

岩手医科大学産婦人科学教室 (主任: 西谷 巖教授)

小笠原敏浩 安達 信博 西島 光茂

## Melatonin Levels in Maternal Plasma before and during Delivery, and in Fetal and Neonatal Plasma

Toshihiro OGASAWARA, Nobuhiro ADACHI  
and Mitsushige NISHIJIMA

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka*  
(Director : Prof. Iwao Nishiya)

**概要** 分娩前後の母体, 胎児および新生児の松果体ホルモン (メラトニン) の分泌動態と昼夜差の存否を明らかにするため, 分娩時母体静脈血, 臍動静脈血と生後1~4日の新生児の昼間, 夜間の静脈血, 妊娠末期妊婦と成熟非妊娠婦人の昼間, 夜間の静脈血のメラトニンを Radioimmunoassay 法にて測定し, 以下の成績を得た.

1. 成熟非妊娠婦人静脈血メラトニン濃度は夜間 (21:00~24:00) が昼間 (9:00~12:00) に比較して有意に高値を示した. 陣痛のない妊娠末期妊婦静脈血メラトニン濃度は昼間に比較し夜間が有意に高値を示した.

2. 母体静脈血, 臍静脈血, 臍動脈血メラトニン濃度はそれぞれ  $67.44 \pm 10.29 \text{ pg/ml}$ ,  $37.78 \pm 5.57 \text{ pg/ml}$ ,  $47.69 \pm 6.53 \text{ pg/ml}$  で母体静脈血メラトニン濃度は臍静脈血メラトニン濃度より有意に高値を示した.

3. 母体静脈血メラトニン濃度, 臍静脈血メラトニン濃度は夜間に有意に高値を示した.

4. 臍静脈血メラトニン濃度と母体静脈血メラトニン濃度, 臍静脈血メラトニン濃度と臍動脈血メラトニン濃度はそれぞれ有意な相関を示したが, 正の直線的関係ではなかった.

5. 新生児静脈血メラトニン濃度は生後1~4日で昼夜差は認めなかったが, わずかな経時的変動を認めた.

以上の結果より, 成熟非妊娠婦人に存在したメラトニンの昼夜差は妊娠末期妊婦にも存在することが再確認された. 分娩時においても母体静脈血と臍静脈血のメラトニン濃度の昼夜差が存在していることが明らかになった. 新生児静脈血ではわずかな経時的変動を認めたことから新生児はメラトニンを分泌しているが, 昼夜差を示していないと考えられた.

**Synopsis** In the present study, in order to clarify the diurnal changes in pregnant women, fetuses and neonates, pineal hormone (melatonin) was analyzed with a RIA Kit.

**Results:**

1. The venous melatonin concentration at night was higher than during the day in healthy women and full term pregnant women without labor.

2. Melatonin concentrations in maternal venous blood (MV) ( $67.44 \text{ pg/ml}$ ) were significantly higher than in umbilical venous blood (UV) ( $37.78 \text{ pg/ml}$ ).

3. A distinct midnight peak of melatonin was observed in MV, and UV at delivery.

4. Significant correlations were observed between MV, UV or umbilical arterial blood (UA), but those were non linear.

5. In neonates on the first to fourth day after birth, no midnight peak was able to be clearly observed, but fluctuations were observed.

These result indicate that there is a diurnal change in melatonin in full term pregnant women without labor and women in labor. And we suggest that the pineal gland of early neonates secretes melatonin, but no diurnal change in melatonin is established up to 4th day after birth.

**Key words:** Melatonin • Delivery • Fetus • Newborn

## 緒 言

生物時計にたとえられるサーカディアンリズムは、動物の生存、行動、習性に対して重要な役割を果たすと考えられている。とくにサーカディアンリズムを示す松果体の研究は日内変動<sup>14)</sup>、生殖<sup>9)</sup>、内分泌機能<sup>13)</sup>との関連について、実験動物である程度までは解明されているが、ヒト松果体機能、その個体発達についてはいまだ完全に明らかになっていない。今回われわれは、妊娠分娩母体と胎児、新生児における松果体ホルモン（以下メラトニン）の分泌動態、とくに昼夜差の存否を明らかにするため、成熟非妊娠婦人、妊娠末期妊婦と分娩時母体および新生児のメラトニンを測定し検討した。

## 研究方法

岩手医科大学産婦人科に入院し分娩した陣痛のない正常妊娠末期妊婦（妊娠37～38週）15例、正常分娩母体（妊娠37～41週）39例、生後1日目から4日目までの経過をおえた新生児16例、および成熟非妊娠婦人8例を対象とした。対象の臨床的背景と諸計測値を表1に示した。採血は分娩時に母体肘静脈と臍動静脈より、成熟非妊娠婦人、陣痛のない妊娠末期母体、新生児では9:00～12:00と21:00～24:00に肘静脈より行つた。採血後ただちに血漿分離し測定まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。採血に関しては、妊産婦および両親の許可の後に施行した。

メラトニンはRadioimmunoassay法にて測定した。今回測定に使用したWHB社(Box 190118,

S16119 Bromma, Sweden)のRIA Melatonin Kitについては1977年にArendt et al.がcross reactionに関して詳細に検討し報告しており<sup>2)</sup>、また1978年と1981年にWetterberg et al. がその他の測定法との比較検討を報告している<sup>11)12)</sup>。測定の

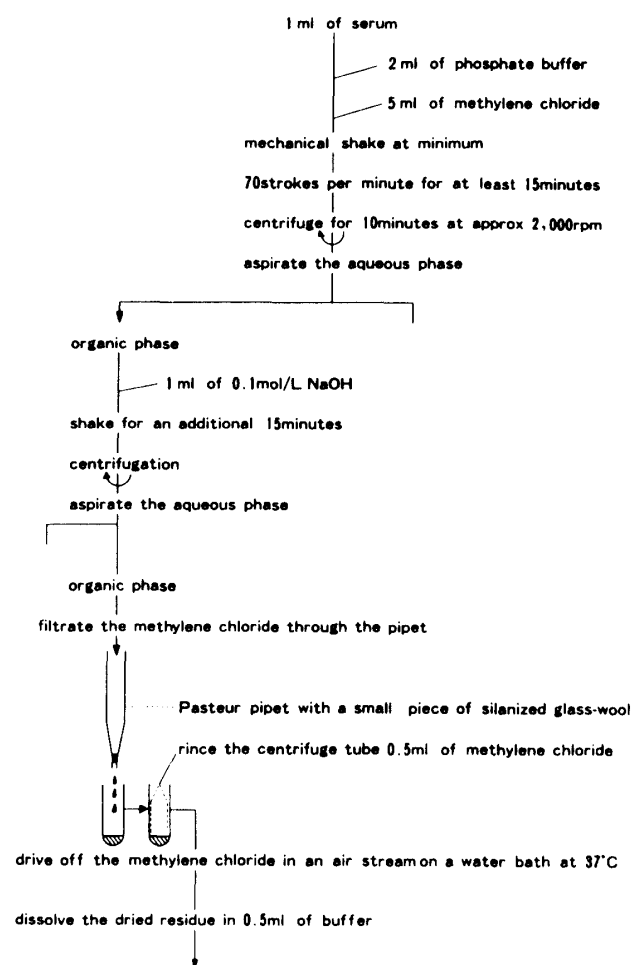


図1 Extraction of melatonin for RIA

表1 Clinical feature of subjects

|                                 | N  | Body weight (kg) | Body length (cm) | Kaup Index | Apgar score 1min | Apgar score 5min |
|---------------------------------|----|------------------|------------------|------------|------------------|------------------|
| Non pregnant women              | 8  | 52.3±4.8         | 159.8±2.5        | 20.5±1.8   | —                | —                |
| Women before the onset of labor | 15 | 62.6±7.8         | 155.4±5.1        | 25.9±2.3   | —                | —                |
| Mothers during labor            | 39 | 61.1±1.03        | 156.2±0.93       | 25.1±0.4   | —                | —                |
| Newborn babies                  | 16 | 3.09±0.43        | 49.1±1.6         | 12.8±1.2   | 8.0±0.8          | 8.8±0.5          |

下限は0.01nmol/mlであり、今回の実験における変動係数は6.8%である。検体の処理操作を図1に示した。

統計処理は、Mann-Whitney U-testを用い、有意差検定には1%と5%の危険率を用いた。なお、陣痛のない妊娠末期妊婦において同一症例で2回以上採血したものは測定値をそのまま数値として用いた。

### 研究成績

#### 1. 成熟非妊娠婦人と陣痛のない妊娠末期妊婦の静脈血メラトニン濃度の検討

妊娠可能でかつ健康な成熟非妊娠婦人における静脈血メラトニン濃度は $28.25 \pm 7.32$  pg/ml (9:00~12:00)と $77.47 \pm 11.34$  pg/ml (21:00~24:00)であり有意に後者(21:00~24:00)が高値を示した( $p < 0.05$ ) (図2)。また陣痛のない妊娠末期妊婦の静脈血メラトニン濃度は $64.03 \pm 11.23$  pg/ml (9:00~12:00)と $106.39 \pm 18.72$  pg/ml (21:00~24:00)であり、有意に後者(21:00~24:00)が高値を示した( $p < 0.01$ ) (図3)。

#### 2. 分娩時母体静脈血、臍動静脈血メラトニン濃度の検討

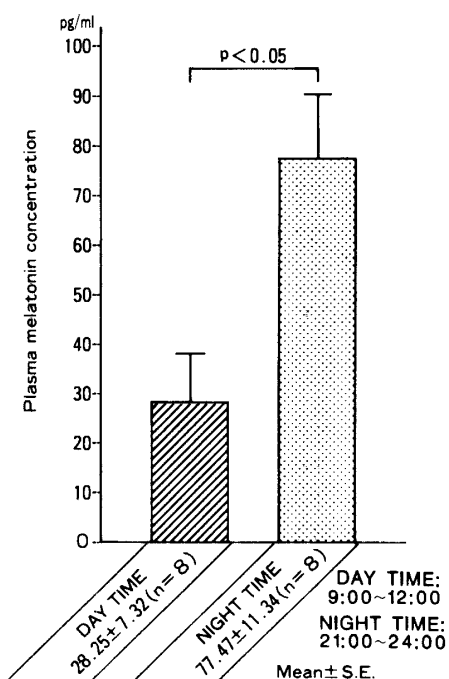


図2 Plasma melatonin concentration of non pregnant women

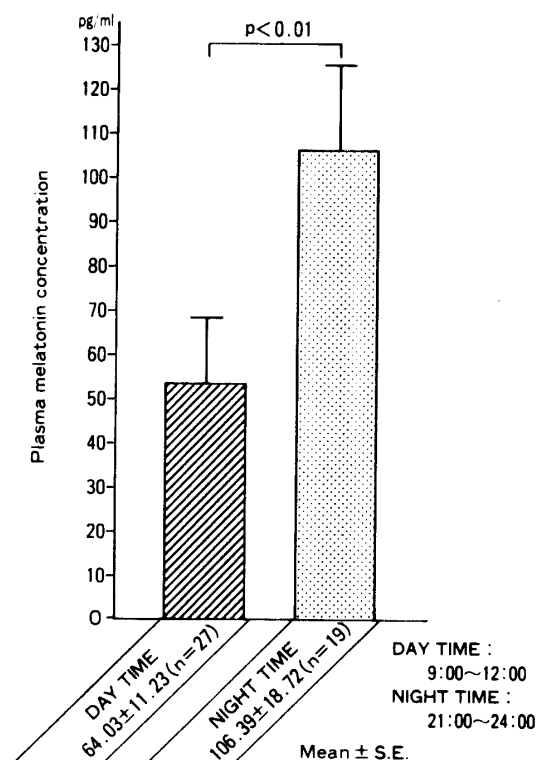


図3 Plasma melatonin concentration of full term pregnant women before the onset of labor

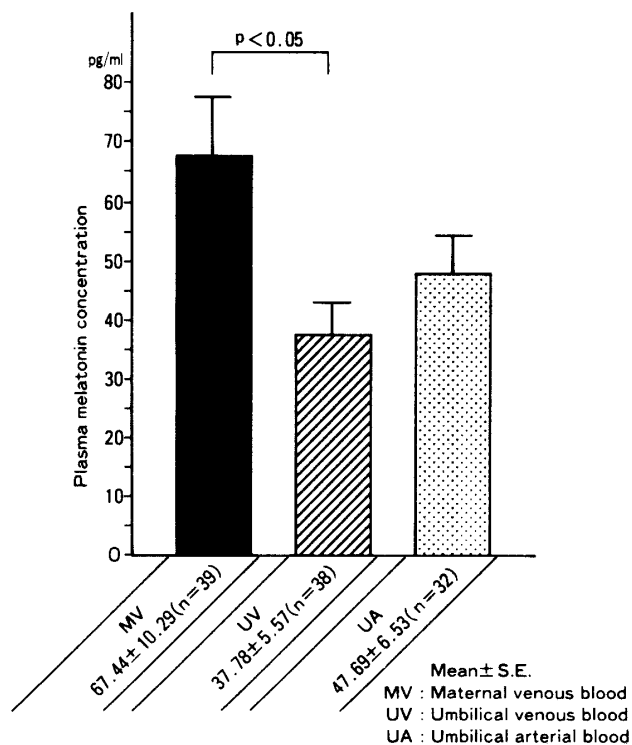


図4 Plasma melatonin concentration of maternal venous blood, umbilical venous and arterial blood at delivery

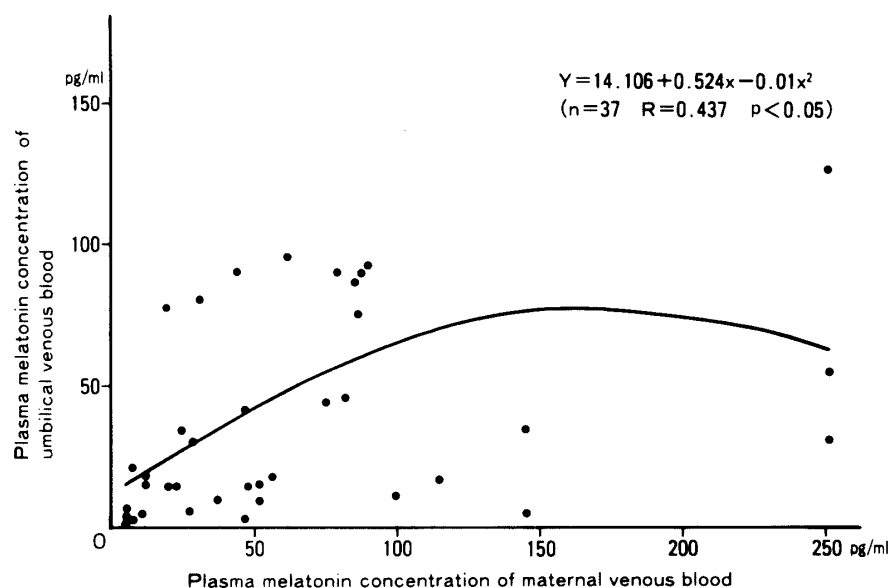


図5 Correlation between plasma melatonin concentration of maternal venous blood and those of umbilical venous blood

分娩時母体静脈血、臍静脈血、臍動脈血メラトニン濃度は、それぞれ $67.44 \pm 10.29 \text{ pg/ml}$ ,  $37.78 \pm 5.57 \text{ pg/ml}$ ,  $47.69 \pm 6.53 \text{ pg/ml}$ で、母体静脈血メラトニン濃度は臍静脈血メラトニン濃度に比較して有意に高値を示した( $p < 0.05$ )。しかし、臍動脈血と母体静脈血、臍静脈血と臍動脈血メラトニン濃度の間には有意差はなかつた( $0.05 < p < 0.10$ ) (図4)。また母体静脈血メラトニン濃度と臍静脈血メラトニン濃度、臍静脈血メラトニン濃度と臍動脈血メラトニン濃度は有意な相関を認めたが正の直線的関係ではなかつた(図5, 図6)。

### 3. 分娩時母体静脈血、臍動静脈血メラトニン濃度と分娩時刻の関係

分娩時間帯を9:00~14:59, 15:00~20:59, 21:00~2:59, 3:00~8:59の4群にわけて分娩時母体静脈血、臍動静脈血メラトニン濃度の検討を行った。分娩時母体静脈血メラトニン濃度と臍静脈血メラトニン濃度は21:00~2:59群と3:00~8:59群は両群間に有意差を認めなかつたが、両者とも9:00~14:59群, 15:00~20:59群に比較して有意に高値を示した(図7)。臍動脈血メラトニン濃度は15:00~20:59群と21:00~2:59群は9:00~14:59群に比較して有意に高値を示した(図7)。

また、各時間帯での母体静脈血メラトニン濃度、

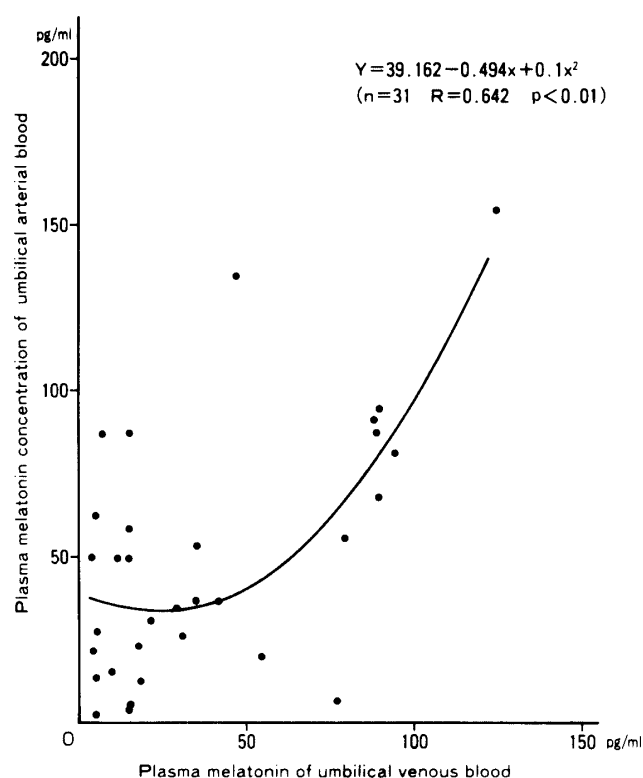


図6 Correlation between plasma melatonin concentration of umbilical venous blood and those of umbilical arterial blood

臍動静脈血メラトニン濃度の関係は、15:00~20:59群で臍動脈血メラトニン濃度が臍静脈血メラトニン濃度に比較して有意に高値を示し、

3:00~8:59群で母体静脈血メラトニン濃度は臍静脈血メラトニン濃度に比較して有意に高値を示した(図7)。

#### 4. 新生児静脈血メラトニン濃度の検討

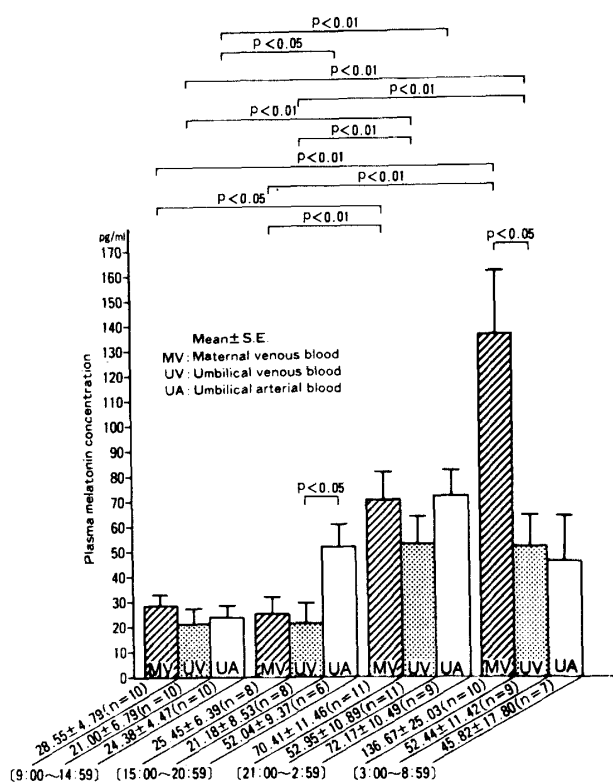


図7 Plasma melatonin concentration and the time of delivery in a day

新生児静脈血メラトニン濃度は4pg/mlから300pg/mlまでの間で変動するが、有意な昼夜差は認められなかつた(図8)。

#### 考 案

Lerner et al.<sup>5)</sup>により1958年にメラトニンが発見されて以来、松果体に関しては、主に動物実験でメラトニンを中心とした生化学的、生理学的な広い研究領域が展開している。メラトニンと妊娠、分娩に関する研究は少なく、ヒト妊婦におけるメラトニンに関する研究はきわめて少ない。Pang et al.<sup>7)</sup>は、10:00~12:30の妊婦血清メラトニン濃度は、妊娠中期で低値で妊娠初期と末期に高値を示し、その値は50~80pg/mlであると報告した。Mitchell et al.<sup>6)</sup>によれば妊娠末期でのメラトニン濃度は29 $\pm$ 3pg/mlで非妊娠婦人の20~30pg/mlとほぼ同じ値を示すと報告した。今回われわれの成績では、妊娠末期における昼の値64.03 $\pm$ 11.23pg/mlはPang et al.の成績とはほぼ一致しており、妊娠末期妊婦にもメラトニンの昼夜差が存在することを確認した。

臍帯血に関しては諸家の報告で一定の見解がない。Pang et al.<sup>7)</sup>によれば10:00~12:00の臍帯血メラトニン濃度は性差がなく、臍帯血メラトニン濃度は母体血メラトニン濃度に比較して有意に低値で、臍帯血メラトニン濃度と母体血メラトニン

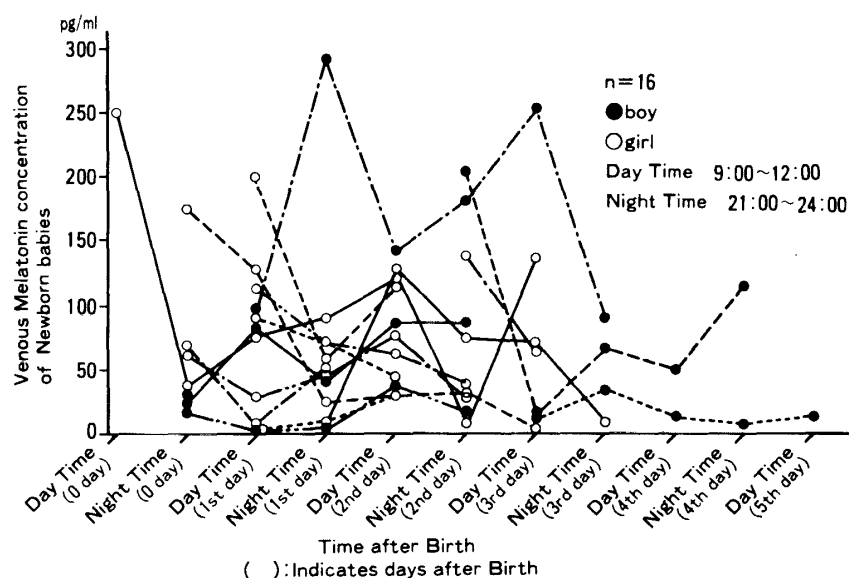


図8 Fluctuations of melatonin concentration of newborn babies after birth

濃度は有意な相関を示すと報告した。Mitchell et al.<sup>6)</sup>は、分娩時には臍動静脈血メラトニン濃度が母体血メラトニン濃度に比較して高値を示し、また経腔自然分娩では臍静脈血メラトニン濃度が臍動脈血メラトニン濃度より高値を示すと報告した。また Lang et al.<sup>4)</sup>によれば、母体血メラトニン濃度、臍静脈血メラトニン濃度、臍動脈血メラトニン濃度は、それぞれ $59.7 \pm 7.2 \text{ pg/ml}$ ,  $72.6 \pm 10.9 \text{ pg/ml}$ ,  $57.9 \pm 10.9 \text{ pg/ml}$ で有意差を認めないと報告している。われわれの成績では臍静脈血メラトニン濃度は母体静脈血メラトニン濃度に比較し有意に低値を示し、Pang et al., Lang et al.とは、異なつた結果であつた。しかし、分娩時刻別に検討した結果、Lang et al.<sup>4)</sup>と同様に母体静脈血メラトニン濃度の昼夜差の存在を確認し、さらに臍静脈血においても昼夜差が存在することが明らかになつた。これらの結果は、時刻別の検討の必要性を強く示唆するものである。一方、臍動脈血では、母体静脈血・臍静脈血と異なり15:00~20:59と21:00~2:59が9:00~14:59に比較して有意に高値を示したことは、胎児自身がメラトニンを分泌していることが示唆される。しかし、メラトニンの血中半減期は47分と短い、母体のメラトニンが胎盤を通過して胎児へ移行した影響も考慮しなければならない。メラトニンの胎盤通過に関して、Yellon and Longo<sup>15)</sup>は、妊娠末期の雌羊ではメラトニンが24時間のリズムを示し、胎仔では低い振幅が0.5~1.5時間ずれたリズムを示したため雌羊の血中メラトニンが即座に胎盤を通過し、胎仔に移行すると結論した。また標識メラトニンを用いた Reppert et al.<sup>8)</sup>の報告によれば母猿に投与した標識メラトニンはすばやく胎児循環に現れ、その消失速度は母猿とほぼ同じであり、メラトニンは、そのまま胎盤を通過すると結論している。しかし、分娩時における母体静脈血と臍静脈血の関係が図5に示したごとく単純な直線関係ではなかつたことは、Reppert et al.の報告とは異なりメラトニンの胎盤通過は単純な拡散ではない可能性が高いが、今回われわれの対象はすべて分娩時であり、子宮胎盤血流量などを考慮した検討が必要と思われた。

ヒト新生児のメラトニン分泌については、Sizomenko et al.<sup>10)</sup>は生後6日目でメラトニン濃度の昼夜差はみられないと報告し、他方 Gupta<sup>3)</sup>は生後3カ月の乳児に明らかなメラトニンのサーカディアンリズムを認めると報告している。しかしヒト新生児の経時的測定の結果は、今回のわれわれの報告以外にはない。われわれの新生児における検討では、有意な昼夜差は認められなかつたがわずかな経時的変動を認めた。このことは、新生児が不規則にメラトニンを分泌していると推定されるが、諸臓器神経系の未熟性、保育環境、拍動性分泌の存在などを考慮し検討する必要がある。

今回の実験結果より、非妊娠婦人に存在した静脈血メラトニン濃度の昼夜差は妊娠末期妊婦にも存在することが再確認された。分娩時においても母体静脈血と臍静脈血のメラトニン濃度の昼夜差が存在することが明らかになつた。また臍動脈血では、胎児のメラトニン分泌、母体のメラトニンの経胎盤移行の影響を考慮する必要があると考えられた。新生児静脈血では、わずかな経時的変動を認めたことから新生児はメラトニンを分泌しているが、いまだ昼夜差を示していないと推定された。

稿を終るにあたり、終始、御指導、御鞭撻いただきました恩師西谷 巖教授、ならびに御協力していただいた八角晶子さんに厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は、第41回日本産科婦人科学会学術講演会において発表した。

## 文 献

1. Alter, A.: Development of the mammalian pineal gland. *Dev. Neurosci.*, 5: 166, 1982.
2. Arendt, J., Wetterberg, L., Heyden, T., Sizomenko, P.C. and Paunier, L.: Radioimmunoassay of melatonin: Human serum and cerebrospinal fluid. *Horm. Res.*, 8: 65, 1977.
3. Gupta, D.: The pineal gland in relation to growth and development in children. *J. Neural. Transm. (Suppl.)*, 21: 217, 1986.
4. Lang, U., Beguin, P.C. and Sizomenko, P.C.: Fetal and maternal melatonin (MT) concentrations at birth in humans. *J. Neural. Transm. (Suppl.)*, 21: 479, 1986.
5. Lerner, A.B., Case, J.D., Takahashi, Y., Lee, T.

- H. and Mori, W.* : Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J. Am. Chem. Sci.*, 80 : 2587, 1958.
6. *Mitchell, M.D., Bibby, J.G., Sayers, L., Anderson, A.B.M. and Turnbull, A.C.* : Melatonin in the maternal and umbilical circulations during human parturition. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 86 : 29, 1979.
  7. *Pang, S.F., Tang, P.L., Tang, G.W.G.K. and Yam, A.W.C.* : Melatonin and pregnancy. In *The Pineal Gland* (eds. G.M. Brown and S.D. Wainwright), 157. Pergamon Press, Oxford, 1984.
  8. *Reppert, S.M., Chez, R.A., Anderson, A. and Klein, D.C.* : Maternal-fetal transfer of melatonin in non-human primate. *Paediatr. Res.*, 13 : 788, 1979.
  9. *Reiter, R.J.* : Neuroendocrine effects of the pineal gland and of melatonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 7 (eds. W.F. Ganong and L. Martini), 287. Raven Press, New York, 1982.
  10. *Sizonenko, P.C. and Lang, U.* : Melatonin and human reproductive function. *Melatonin Clinical Perspectives* (ed. A. Miles), 62. Oxford University Press, Oxford, 1988.
  11. *Wetterberg, L.* : Melatonin in humans : Physiological and clinical studies. *J. Neural. Transm. (Suppl.)*, 13 : 289, 1978.
  12. *Wetterberg, L. and Eriksson, O.* : Melatonin in human serum—A human collaborative study of current radioimmunoassays (eds. N. Birau and W. Schlott), 15. Pergamon Press, Oxford, 1981.
  13. *Wurtman, R.J.* : The pineal as a neuroendocrine transducer. In *Neuroendocrinology* (eds. D.T. Krieger and J.C. Hughes), 102. Sirauer Associates, Inc., Massachusetts, 1967.
  14. *Wurtman, R.J., Axelrod, J., Chu, E.W., Heller, A. and Moore, R.Y.* : Medial forebrain bundle lesions, blockade of effects of light on rat gonads and pineal. *Endocrinology*, 81 : 509, 1967.
  15. *Yellon, S.M. and Longo, L.D.* : Melatonin-rhythms in fetal and maternal circulation during pregnancy in the sheep. *Am. J. Physiol.*, 252 : 799, 1987.
- (特別掲載 No. 6926 平 2・12・17受付)