Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 47, No. 6, pp. 539—546, 1995 (平7, 6月)

# ラット血漿 Platelet-activating factor acetylhydrolase 活性に対する各種プロゲスチン(剤)の効果の多様性

関西医科大学産科学婦人科学教室
藤上 文隆　安田 勝彦　椹木 勇

# Positive and Negative Effects of Progestins on Platelet-activating Factor Acetylhydrolase Activity in Rat Plasma

Fumitaka FUJIKAMI, Katsuhiko YASUDA and Isamu SAWARAGI
*Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University, Osaka*

**概要** 生体には強力な活性物質である Platelet-activating factor (PAF) を速やかに代謝し不活性化する酵素 Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) が存在し，生体内で PAH 活性の実質的な調節を行っていると考えられている．エストロゲンは血漿 PAF-AH 活性を減少させることが知られており，経口避妊薬服用者の血栓症との関係が推測されている．今回，プロゲスチンの血漿 PAF-AH 活性に及ぼす影響を研究すると共に，コレステロールを指標にして血漿リポプロテインに対する影響も調査した．

1) 天然型のプレグナン系プロゲスチンである Progesterone, 17$\alpha$-Hydroxyprogesterone (50mg/kg, 3日間) 投与では成熟非妊娠ラット血漿 PAF-AH 活性は変動しなかった．

2) 合成型のプレグナン系プロゲスチンである Medroxyprogesterone, Megestrol acetate (50mg/kg, 3日間) 投与では成熟非妊娠ラット血漿 PAF-AH 活性は有意に上昇した．

3) エストラン系プロゲスチンである Norethindrone acetate, Norethynodrel (50mg/kg, 3日間) 投与では成熟非妊娠ラット血漿 PAF-AH 活性は有意に低下した．

4) 成熟非妊娠ラット血漿 PAF-AH 活性と血漿リポプロテインの指標として用いたコレステロール値は正の相関を示した．

5) Medroxyprogesterone (50mg/kg, 3日間) 投与では成熟非妊娠ラットのコレステロール値は有意に増加したが，Norethindrone acetate (50mg/kg, 3日間) 投与では有意に減少した．

6) Norethindrone acetate (50mg/kg, 3日間) 前処理にて血漿 PAF-AH 活性が低下したラットでは，PAF (10nmol/kg)投与による死亡率が対照群と比較して増加した．

以上のことから，プロゲスチンとして総称される種々の物質の血漿 PAF-AH 活性に対する効果は，一様でなかった．また，エストラン系プロゲスチン (剤) は，血漿 PAF-AH 活性や血漿リポプロテインを低下させることから，それらを含む経口避妊薬服用者における血栓症や脂質代謝異常などの問題と関係があると思われた．

**Synopsis** Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), the enzyme that inactivates PAF, is regulated by steroid hormones including progestin. It has been reported that 17$\alpha$-ethynylestradiol decreases plasma PAF-AH activity and medroxyprogesterone increases the enzyme activity. In this study, we elucidated the effects of various progestins on plasma PAF-AH activity and lipoprotein cholesterol levels. Plasma PAF-AH activity in female adult rats treated with either progesterone or 17$\alpha$-hydroxyprogesterone (50mg/kg, 3 days) did not change significantly. Both medroxyprogesterone and megestrol acetate (50mg/kg, 3 days) significantly increased plasma PAF-AH activity, but both norethindrone acetate and norethynodrel (50mg/kg, 3 days) significantly decreased the enzyme activity. In addition, not only did medroxyprogesterone increase plasma PAF-AH activity but plasma lipoprotein cholesterol and norethindrone acetate decreased both of them. A significant correlation between plasma PAF-AH activity and the lipoprotein level was found ($r=0.974$, $p<$

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



0.01).

When PAF (10nmol/kg) was administered to female adult rats pretreated with progestins, the mortality of the rats that had low plasma PAF-AH activity due to norethindrone acetate was increased in the same manner as observed in the 17α-ethynylestradiol-pretreated group.

These findings indicate that progestins have various effects on plasma PAF-AH activity and the lipoprotein level. In addition, some progestins, which have an estrogenic effect on enzyme activity, may be related to the thrombotic episodes observed in oral contraceptive users.

**Key words:** Platelet-activating factor (PAF)・Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH)・Progestins・Lipoprotein・Oral contraceptive

## 緒　言

1972年 Benveniste et al.[1]はIgEで感作されたウサギの好塩基球から放出され，血小板を活性化する因子を見出して血小板活性化因子 Platelet-activating factor（PAF）と命名した．1980年になって Hanahan et al.[2]によりその構造が，1-0-hexadecyl/octadecyl-2-acetyl-sn-glyceryl-3-phosphorylcholine と決定された．その後，本化合物には血小板活性化のほか，好中球活性化，末梢血管透過性亢進，血圧低下，平滑筋収縮作用など多彩な生理作用があることが明らかにされた[3]．さらにPAFはウサギの好塩基球だけでなく，人の好中球，単球，肥満細胞に抗原以外の刺激を加えても[4)5]，あるいは血管内皮細胞にトロンビン，ヒスタミンなどの刺激を加えても産生される[6]ことが明らかになり，アレルギーのみならず，炎症，血管病変にも深く係わる因子と考えられている[7]．一方，生体には強力な活性物質であるPAFを速やかに代謝し不活性化する酵素 Platelet-activating factor acetylhydrolase（PAF-AH）が存在する[8]．本酵素は，PAF活性の中心部位である2位のアセチル基を加水分解して不活性なリゾPAFを生成することから，生体内でPAF活性の実質的な調節を行っていると考えられている．この酵素は，性ステロイド，グルココルチコイドなどのホルモンの調節を受けている[9]ことが知られているが，性ステロイドのうちエストロゲンは血漿PAF-AH活性を減少させることが知られており，経口避妊薬服用者の血栓症との関係が推測されている．今回，もう一方の性ステロイドであるプロゲスチンの血漿PAF-AH活性に及ぼす影響を研究すると共に，血漿リポプロテインに対する影響をコレステロールを指標に調査した．

## 研究材料および研究方法

I．研究材料

成熟非妊娠 Wistar 系ラット（12～14週齢）を用いた．

II．研究方法

1．エストロゲン，プロゲスチンならびにPAF溶解液作成法

エストロゲンは17α-Ethynylestradiol（Sigma, U.S.A.）を用い20%エタノール加生食にて100μg/mlになるように調製し実験に供した．

プロゲスチンはプレグナン系プロゲスチンとしてProgesterone，17α-Hydroxyprogesterone，Megestrol acetate，Medroxyprogesteroneを，エストラン系プロゲスチンとしてNorethindrone acetate，Norethynodrel（Sigma，U.S.A.）を用い，20%エタノール加Dimetyl Sulfoxide（DMSO：半井化学）で50mg/mlになるように調製し使用した．

PAF（Sigma，U.S.A.）は，薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いて精製し，0.1%bovine serum albumin（BSA）にて10nmol/mlになるように調製し実験に供した．

2．ホルモン投与方法

ラットにVehicle，17α-Ethynylestradiol，Progesterone，17α-Hydroxyprogesterone，Megestrol acetate，Medroxyprogesterone，Norethindrone acetate，Norethynodrelを各々連日3日間投与した．エストロゲン溶解液は腹腔内注射，プロゲスチン溶解液は皮下注射とした．一方，

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



対照群はVehicleとして20%エタノール加生食，20%エタノール加DMSO溶液をそれぞれ腹腔内および皮下に投与した．

3．採血

採血は尾静脈より行い，ヘパリン処理毛細管に採取し，速やかに血漿を遠心分離した．血漿はPAF-AH活性ならびにコレステロールの測定まで−20°Cで保存された．なお，ホルモン投与当日の投与前をDay 1とし，Day 1，Day 4（投与4日目），Day 6（投与6日目），Day 10（投与10日目）と必要に応じて採血を行った．

4．血漿PAF-AH活性測定

血漿PAF-AH活性測定はMiwa et al.[10]の方法に準じて行われた．標識PAFとしてはグリセロール骨格の2位のアセチル基が［$^3$H］で標識された［$^3$H］acetyl PAF（NEN，U.S.A.）を使用した．反応液はBSA 2.0mg/mlを含んだTris-HCl（50mM，pH 7.4）0.3ml，ラット希釈血漿（20倍希釈），基質（［$^3$H］acetyl PAFとPAF混合液）を含み総量0.5mlとした．incubationは37°C，20分で行い，14%trichloroacetic acid（TCA）0.5mlを加え反応を停止させた．4°C，3,000rpm，10分間遠心後，上清0.1mlをとりシンチレーションカクテル（ATOMLIGHT，NEN，U.S.A.）3mlを加え，PAF-AHによる［$^3$H］acetyl PAFの水酸化物［$^3$H］acetylateの放射能活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した（図1）．

5．コレステロール測定

血漿リポプロテインの指標としてのコレステロール測定はデタミナーTC-S測定キット（協和メデックス）を用いて行った．

6．各種プロゲスチンおよびエストロゲンの血漿PAF-AH活性に対する影響

成熟非妊娠Wistar系雌ラット（平均体重260.4±8.1g：mean±S.D.）を以下の8群（各群5匹）に分け，連続3日間ホルモンを投与し，経時的に尾静脈より採血を行い血漿PAF-AH活性の測定を行った．

1）対照群
2）17α-Ethynylestradiol 100μg/kg投与群
3）Progesterone 50mg/kg投与群

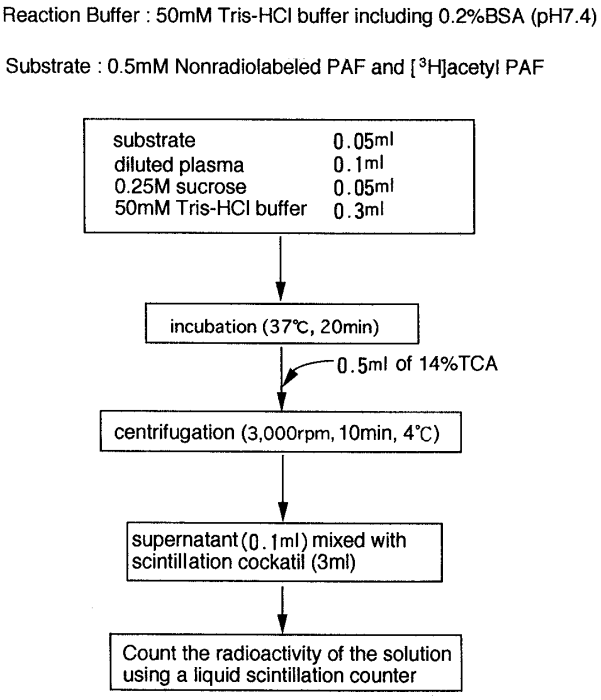


図1　血漿PAF-AH活性の測定法

4）17α-Hydroxyprogesterone 50mg/kg投与群
5）Medroxyprogesterone 50mg/kg投与群
6）Megestrol acetate 50mg/kg投与群
7）Norethindrone acetate 50mg/kg投与群
8）Norethynodrel 50mg/kg投与群

7．各種プロゲスチンおよびエストロゲンの血漿リポプロテインに対する影響

成熟非妊娠Wistar系雌ラット（平均体重246.4±7.8g：mean±S.D.）を以下の4群（各群6匹）に分け，連続3日間ホルモンを投与し，経時的に尾静脈より採血を行い血漿リポプロテインの指標としてコレステロール測定を行った．

1）対照群
2）17α-Ethynylestradiol 100μg/kg投与群
3）Medroxyprogesterone 50mg/kg投与群
4）Norethindrone acetate 50mg/kg投与群

8．各種プロゲスチンおよびエストロゲン前処理後のPAF投与に対する生体の反応性の検討

成熟非妊娠Wistar系雌ラット（平均体重288.4±6.5g：mean±S.D.）を用いて次の4群（各群8匹）に分け，ホルモンを各々連続3日間投与し前処理した後，Day 4にPAF 10nmol/kgを尾静脈より静脈注射した．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



1) 20%エタノール加生食ならびに20%エタノール加 DMSO 前処理群

2) 17α-Ethynylestradiol 100μg/kg 前処理群

3) Medroxyprogesterone 50mg/kg 前処理群

4) Norethindrone acetate 50mg/kg 前処理群

9. 統計学的解析

数値は mean±S.D. で表記し，統計学的解析は Wilcoxon の検定を用いた．

## 研究成績

1. 血漿 PAF-AH 活性に及ぼすホルモンの影響

対照群では血漿 PAF-AH 活性は Day 1，4，6，10において各々61.5±3.3, 58.8±4.6, 61.9±2.0, 61.5±3.8 (nmol/min/ml) であり有意の変化はなかった．17α-Ethynylestradiol 100μg/kg 投与群では各々66.8±5.8, 13.5±4.5, 52.7±7.3, 62.4±4.4 (nmol/min/ml) と Day 4で対照群と比較して有意に低下した．Progesterone 50mg/kg 投与群では，59.6±15.9, 60.2±11.1, 61.3±7.7, 65.8±4.5(nmol/min/ml)，17α-Hydroxyprogesterone 50mg/kg 投与群では，67.8±4.9，70.2±4.2，56.4±6.4，64.4±5.8 (nmol/min/ml) と両群とも有意の変動を示さなかった．Medroxyprogesterone 50mg/kg 投与群では各々60.4±9.0，88.0±11.4，93.0±10.0，105.1±9.6(nmol/min/ml) と該当時期の対照群と比較して Day 4，6，10において有意の血漿 PAF-AH 活性の増加が認められた．Megestrol acetate 50mg/kg 投与群でも各々61.8±7.5，77.0±10.6，78.0±9.7，79.4±5.9 (nmol/min/ml) と Medroxyprogesterone 投与群と同様，該当時期の対照群と比較して Day 4，6，10において有意の血漿 PAF-AH 活性の増加が認められた．しかし，Norethindrone acetate 50 mg/kg 投与群では各々66.6±9.1，12.4±5.8，9.1±3.0，8.4±2.5 (nmol/min/ml) と該当時期の対照群と比較して Day 4，6，10において有意の血漿 PAF-AH 活性の低下が認められた．さらに，Norethynodrel 50mg/kg 投与群でも各々60.4±2.9，5.0±4.3，4.2±1.2，3.6±0.9(nmol/min/ml) と Norethindrone acetate 投与群と同様，該当時期の対照群と比較して Day 4，6，10において有意の血漿 PAF-AH 活性の低下が認められた(図2)．

2. 血漿リポプロテインと血漿 PAF-AH 活性との関係ならびにホルモンの影響

対照群の血漿 PAF-AH 活性は Day 1，4において各々66.8±9.3，72.2±4.6 (nmol/min/ml) であった．血漿リポプロテインの指標として用いたコレステロール値はそれぞれ104.1±12.8, 110.6±11.6(mg/dl)であり，血漿 PAF-AH 活性と同様，

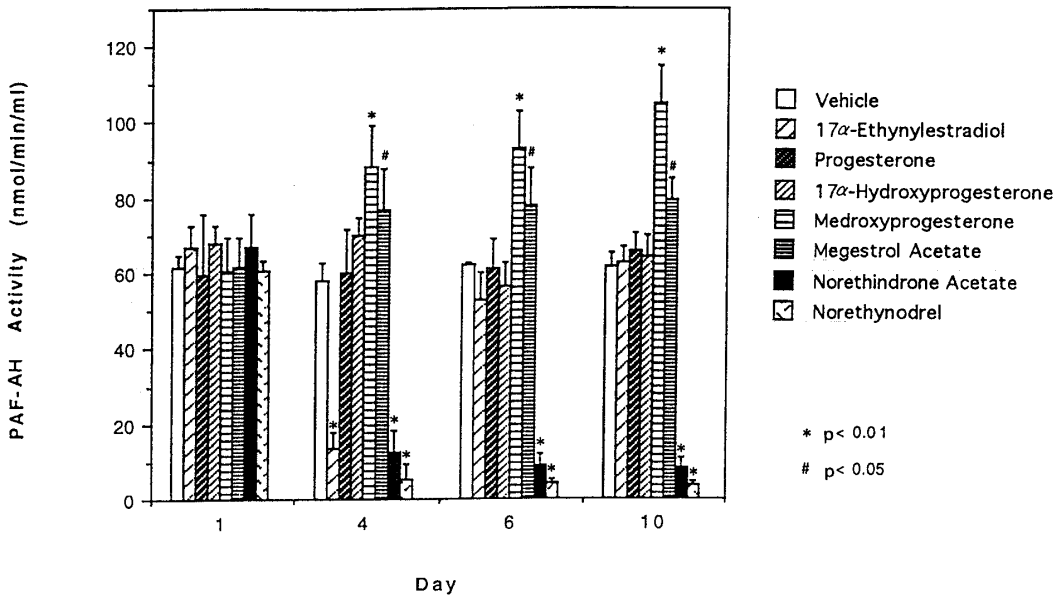


図2　血漿 PAF-AH 活性に及ぼす各種ステロイドホルモンの影響

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



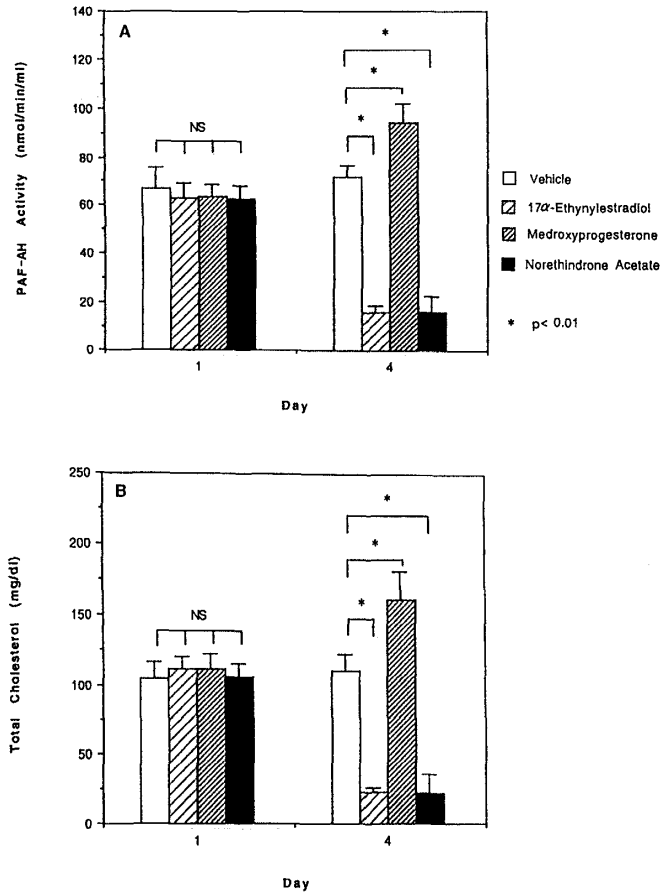


図3　血漿PAF-AH活性ならびに血漿リポプロテインに対するエストロゲンおよびプロゲスチンの効果

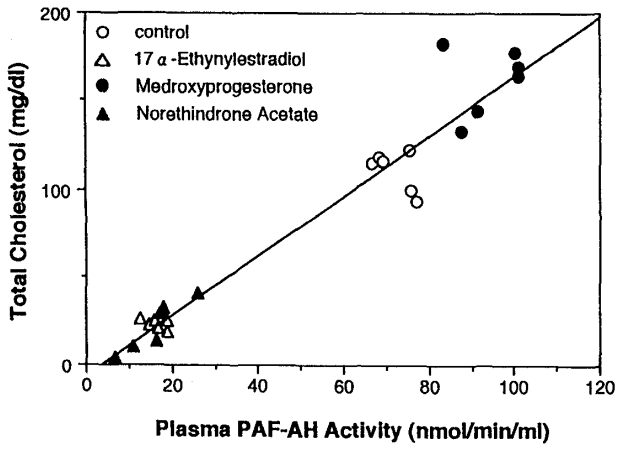


図4　血漿PAF-AH活性と血漿リポプロテインの相関

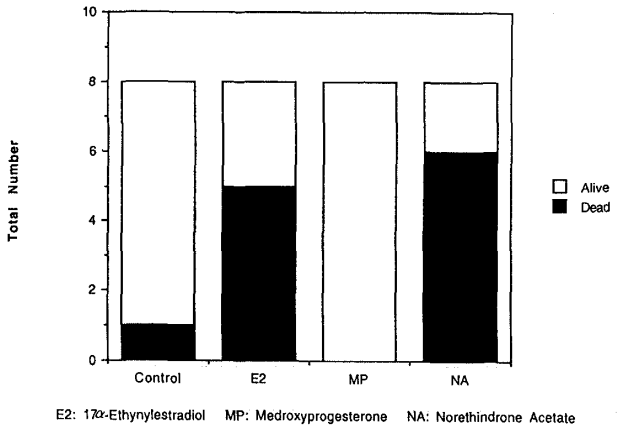


図5　エストロゲンおよびプロゲスチン前処理後のPAF投与における致死率の検討

有意な変動は示さなかった．17α-Ethynylestradiol 100μg/kg投与群ではDay 1，4で酵素活性は63.0±6.1，16.3±2.4(nmol/min/ml)，コレステロール値は111.2±9.4，23.1±2.6(mg/dl)とDay 4で対照群と比較して有意に低下した．一方，Medroxyprogesterone 50mg/kg投与群ではDay 1，4で酵素活性は63.4±5.0，94.1±7.7(nmol/min/ml)，コレステロール値は111.3±10.8，161.5±19.7(mg/dl)とDay 4で対照群と比較して有意に増加した．しかし，Norethindrone acetate 50mg/kg投与群ではDay 1，4で62.4±5.4，15.9±6.7(nmol/min/ml)ならびに105.5±10.4，21.5±14.3(mg/dl)とDay 4で対照群と比較して有意な低下を示した（図3）．

また，Day 4における個々の血漿PAF-AH活性とコレステロール値をプロットすると図4のごとく有意な正の相関を示した(r=0.974，p<0.01)．

3．ホルモン前処理後のPAF投与に対する生体の反応

20%エタノール加生食ならびに20%エタノール加DMSO溶液で前処理した対照群にPAF 10 nmol/kgを投与した場合，8匹中1匹が死亡した．17α-Ethynylestradiol 100μg/kg投与にて前処理した群においては，PAF 10nmol/kg投与にて8匹中5匹が死亡した．Medroxyprogesterone 50mg/kg投与にて前処理した群においては，すべてが生存したが，Norethindrone acetate 50mg/kg投与にて前処理した群においては，PAF 10 nmol/kg投与にて8匹中6匹が死亡した（図5）．

すなわち，17α-Ethynylestradiol前処理やNorethindrone acetate前処理にて血漿PAF-AH活性が低下した群では，対照群に比較して少量のPAFで死亡率が上昇した．17α-Ethynylestradiol

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



又はNorethindrone acetate前処理後PAF 10 nmol/kg投与にて死亡したラットの肉眼的開腹所見では，各種臓器の著明な鬱血および出血が認められ，特に肺や心臓にその変化が大きかった．臓器の組織学的検討では，肺で肺胞腔断裂，血栓形成，気管支周囲の炎症細胞浸潤，心臓では筋層内血管に血栓形成が認められた．また，対照群においてもPAF投与にて死亡したラットの肉眼的開腹所見ならびに組織学的所見は上記と同様であった．

## 考　察

血小板活性化のほか，好中球活性化，末梢血管透過性亢進，血圧低下，平滑筋収縮作用など多彩な生理作用をもつPAFの活性はきわめて低濃度で発揮されるため，血液や組織中にPAFが蓄積された場合に，PAFのもつ生理活性からショックのような危険な状態を引き起こすことが予想される．Halonen et al.[11]によればウサギにおけるPAFの致死量は，1μg/kg以下である．また，高島ら[12]によればラットにおける致死量は，20 nmol/kgと報告されている．それゆえ，生体においてはPAF濃度の調節には，PAFの生合成，遊離機構と共にPAF活性の消去系(PAF-AH)が重要な意味をもつと考えられる．事実，ラット静脈内にPAFを投与すると2分後にはその80%が血漿PAF-AHによって代謝され，血液中から消失する[13]．この血漿PAF-AH活性はホルモン調節を受けることが明らかになり，ラット血漿PAF-AH活性はエストロゲン（Estrone, Estradiol-17β, Estriol, 17α-Ethynylestradiol)にて低下し，デキサメサゾンやプロゲスチン（Medroxyprogesterone)にて増加することが報告されており[9]，経口避妊薬服用者の血栓症の発症にPAFと絡めて血漿PAF-AHの関与が示唆されている[12]．今回，我々の実験結果からも17α-Ethynylestradiolは血漿PAF-AH活性を低下させプレグナン系プロゲスチンの合成型であるMedroxyprogesteroneやMegestrol acetateは活性を上昇させた．しかし，同じプレグナン系プロゲスチンでも天然型のProgesteroneや17α-Hydroxyprogesteroneは血漿PAF-AH活性に影響を与えなかった．さらに，エストラン系プロゲスチンの一つであるNorethindrone acetateやNorethynodrelにおいては，逆に活性を低下させた．つまり，種々のプロゲスチンの血漿PAF-AH活性に対する効果は，一様ではなかった．

血漿PAF-AH活性は，人ではその活性のおよそ30%が高比重リポプロテイン（HDL）分画に70%が低比重リポプロテイン（LDL）分画に認められるが[14]，ウサギやラットでは活性のほとんどがHDL分画に認められる[15][16]．Pritchard[16]は，17α-Ethynylestradiolはラット血漿PAF-AH活性を低下させるだけでなく血漿リポプロテインも減少させることを報告している．我々の実験でも，17α-Ethynylestradiol投与群のラット血漿PAF-AH活性は低下し，同時に血漿リポプロテインの指標として用いたコレステロール値も低下した．

Medroxyprogesterone投与群では血漿PAF-AH活性は上昇し，同時にコレステロール値も上昇した．また，個々の血漿PAF-AH活性とコレステロール値は正の相関を示した．これらのことから血漿PAF-AH活性の変動は血漿リポプロテインの変動と関係していること，性ステロイドホルモンは血漿リポプロテインを介して血漿PAF-AH活性を調節していることが推察された．さらに，エストラン系プロゲスチンであるNorethindrone acetate投与群のラットにおいては，血漿PAF-AH活性は低下し，同時に血漿リポプロテインの指標として用いたコレステロール値も低下したことから，プロゲスチンのなかには，血漿PAF-AH活性のみならず血漿リポプロテインに対してもエストロゲンと同様の効果を示すものがあることが示唆された．この効果はホルモン前処理後のPAF投与実験でも認められた．すなわち，Norethindrone acetate前処理群のPAF投与によるラットの死亡率はVehicle前処理群やMedroxyprogesterone前処理群に比較して高く，17α-Ethynylestradiol前処理群とほぼ同等であった．また，Norethindrone acetate前処理群の死亡ラットの肉眼的開腹所見ならびに組織学的所見も高島ら[12]によって報告された17α-Ethynylestradiol前処理群の死亡ラットのものと同様であっ

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



た．

一般にステロイドホルモンは，わずかな構造上の変化でエストロゲン作用，黄体ホルモン作用，アンドロゲン作用，コルチコイド作用などの非常に異なった生物学的活性を示すが，これはそれぞれのステロイドホルモンに対するレセプターに起因するものと考えられている．しかし，天然のステロイドホルモンにおいても，一つのホルモンが多種類の効果を発現し，これらすべてが一種類のホルモンレセプターとの結合によって引き起こされるものなのかは明確ではない．さらに臨床で用いられている多くの合成ステロイドホルモンは，天然のステロイドホルモンとは異なり，それぞれに特有で多彩な生物活性を示すことから，単に一種類のステロイドホルモンレセプターとの結合のみで，その多彩な生物活性を説明することは困難であるように思える．その生物学的活性には，レセプターとの関連のほかに吸収，代謝等も考慮しなければならない．

プレグナン系プロゲスチンにおいても合成型であるMedroxyprogesteroneならびにMegestrol acetateは血漿PAF-AH活性を上昇させ，その効果も長期にわたっていたが，天然型であるProgesteroneならびに17α-Hydroxyprogesteroneは効果を示さなかった．この差異は，ラットにおいてはプレグナン系プロゲスチンの天然型と合成型に対するレセプターが異なっているのか，又は天然型と合成型プレグナン系プロゲスチンの吸収又は代謝に差があるのか，それともほかに原因があり，それによって生ずるのか，さまざまな可能性が考えられるが，いまだその詳細は不明である．

エストラン系プロゲスチンは，黄体ホルモン作用と同時にいくらかのエストロゲン作用を示すことが知られているが，これは，このホルモンが体内で代謝されて，その代謝物の一部がエストロゲン活性をもつからと説明されている[17]．Norethindroneに関しては，一部が体内で芳香化されて17α-Ethynylestradiolに変化することが示唆されている[18]．このことから，血漿PAF-AH活性に対してはNorethindrone自身がもつ黄体ホルモン作用と代謝物である17α-Ethynylestradiolのエストロゲン作用と，どちらが強く影響を及ぼすのかが問題となる．Yasuda and Johnston[9]は，体内で代謝されて17α-Ethynylestradiolが産生されることのないプレグナン系プロゲスチンのMedroxyprogesteroneを17α-Ethynylestradiolと共にラットに同時投与し，黄体ホルモン作用とエストロゲン作用のどちらが血漿PAF-AH活性に対して優位であるかを検討した．それによると，400倍量のMedroxyprogesterone同時投与にても17α-Ethynylestradiolの効果がなおかつ優位であった．このことからエストラン系プロゲスチンの血漿PAF-AH活性や血漿リポプロテインに対するエストロゲン様作用は，その代謝物によるものと推察される．しかし，エストラン系プロゲステロンとプレグナン系プロゲスチンのレセプターに差があるためにこのようなことが生じる可能性も完全には否定されないため，今後さらに詳細な検討が必要であろう．

いずれにせよ，今回の我々の研究で各種プロゲスチンが血漿PAF-AH活性に対して多様な効果を示したことからプロゲスチンの効果は，単に一種類の既知の製剤で判断することは困難であると思われる．また，ある種のプロゲスチンは，血漿PAF-AH活性や血漿リポプロテインを低下させ，他のものは増加させることから，経口避妊薬服用者においてエストロゲンのみならずプロゲスチンについても血栓症や脂質代謝異常などとの関係を考察しなければならないと思われる．

本研究の一部は，財団法人喫煙科学研究財団の助成によって行われた．

## 文　献

1. *Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG.* Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. J Exp Med 1972 ; 136 : 1356—1377
2. *Hanahan DJ, Demopoulos C, Liehr J, Pinckard RN.* Identification of platelet-activating factor isolated from rabbit basophils as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. J Biol Chem 1980 ; 255 : 5514—5516
3. *Pinckard RN, McManus LM, Hanahan DJ.* Chemistry and biology of acetyl glyceryl ether

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology



phosphocholine (platelet-activating factor). Adv Inflamm Res 1982 ; 4 : 147—180

4. *Lotner GZ, Lynch JM, Betz SJ, Henson PM.* Human neutrophil derived platelet-activating factor. J Immunol 1980 ; 124 : 676—684
5. *Elstad MR, Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA.* Synthesis and release of platelet-activating factor by stimulated human mononuclear phagocytes. J Immunol 1988 ; 140 : 1618—1624
6. *Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM.* Production of platelet-activating factor by human vascular endothelial cells : Evidence for a requirement for specific agonists and modulation by prostacyclin. Circulation 1985 ; 72 : 718—727
7. *Saito K, Hanahan DJ,*eds. Platelet-activating Factor and Diseases. Tokyo International Medical Publishers, 1989
8. *Farr RS, Cox CP, Wardlow ML, Jorgensen R.* Preliminary studies of an acid-labile factor (ALF) in human sera that inactivates platelet-activating factor (PAF). Clin Immunol Immunopathol 1980 ; 15 : 318—330
9. *Yasuda K, Johnston JM.* The hormonal regulation of platelet-activating factor acetylhydrolase in the rats. Endocrinology 1992 ; 130 : 708—716
10. *Miwa M, Miyake T, Yamanaka T, Sugatani J, Suzuki Y, Sakata S, Arai Y, Matsumoto M.* Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. J Clin Invest 1988 ; 82 : 1983—1991
11. *Halonen M, Palmer JD, Lohman IC, McManus LM, Pinckard RN.* Respiratory and circulatory alteration induced by acetyl glyceryl ether phosphorylcholine, a mediator of IgE anaphylaxis in the rabbit. Am Rev Respir Dis 1980 ; 122 : 915—924
12. **高島美智子，安田勝彦，梅嵜圭吾，中島徳郎，椹木 勇.** PAF (platelet-activating factor) 代謝酵素に対するEstrogen，Progestinの影響．日産婦誌 1994 ; 46 : 481—488
13. *Blank ML, Cress EA, Whittle T, Snyder F.* In vivo metabolism of a new class of biologically active phospholipids : 1-Alkyl-2-acetyl-sn-grycero-3-phosphocholine, a platelet activating-hypotensive phospholipid. Life Sci 1981 ; 29 : 769—775
14. *Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, Prescott SM.* Human plasma Platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. J Biol Chem 1987 ; 262 : 4215—4222
15. *Maki N, Hoffmann DR, Johnston JM.* Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in maternal, fetal, and newborn rabbit plasma during pregnancy and lactation. Proc Natl Acad Sci USA 1988 ; 85 : 728—732
16. *Pritchard PH.* The degradation of platelet-activating factor by high-density lipoprotein in rat plasma. Biochem J 1987 ; 246 : 791—794
17. **岡田弘二．**性ステロイドの代謝，構造と活性．日内分泌会誌 1993 ; 69 : 67—79
18. *Okada H, Amatsu M, Ishihara S, Tokuda G.* Conversion of some synthetic progestins to oestrogen. Acta Endocrinol 1964 ; 46 : 31—36

(No. 7627 平7・3・17受付)

NII-Electronic Library Service