

日本産科婦人科学会雑誌 27巻8号 648～656頁 1975年(昭50)8月

シンポジウム 胎盤の内分泌—胎盤を接点とした母児内分泌機能について—

胎盤灌流実験による胎盤内分泌機能の解明

名古屋大学医学部産科婦人科学教室

蜷 川 映 己

共同研究者

鈴木 正英, 岡田 和嘉, 戸谷 良造, 太田 正博, 熱田 明, 小林 巖, 広島 敏彦
 富田 悦充, 伊藤 暁二, 金山 洋, 葛谷 和夫, 井元 宣胤, 菅 整一, 吉尾 豪
 山下 貢, 犬塚 映二

Ⅰ はじめに

胎盤の内分泌を現時点で把握しようと試みるとき、2, 3の問題点が存在する。1つは同一臓器が、蛋白ホルモンとステロイドホルモンというカテゴリーの異なったホルモンを分泌するという、その本質にかかわることであり、また1つは、分泌される各ホルモンの生物学的意義ないしは作用機序が明らかにされていないという时期的制約である。

また、胎盤は、胎児—胎盤—母体系という一つの系のなかで、方向性をもち、かつ複雑な相関のもとに、その機能を果たしていると考えられるが、それがまた胎盤の内分泌機能の解明を困難にしていると考えられる。

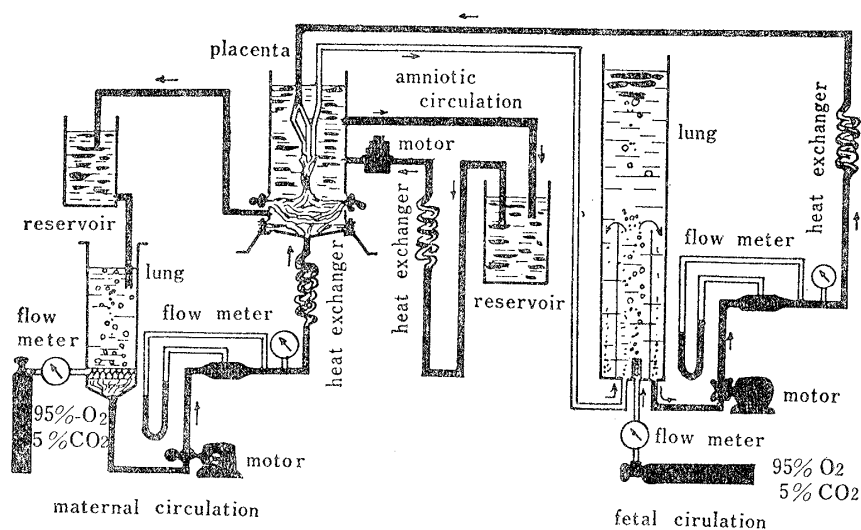
蛋白ホルモン、ステロイドホルモンともに、歴史的には、研究者の意見は、大きく変遷してきている。蛋白ホルモンについては、hCG, hCS, さらには hCT の産生が

明確になつてきている。ステロイドホルモンについては、de novo synthesis と考えられた時期から、feto-placental unit の概念が spot light をあびた10年前の国際内分泌学会を経て、現時点に至っている。

feto-placental unit という概念の出発点である estriol 産生をとっても、estriol の持つ生物学的意義が、明確でない以上、胎盤のもつ catabolic action と考えることも可能であり、また、feto-placental unit で生成される steroids が、妊娠維持の目的を持つと仮定しても、母体側の必要とする数百mgにおよぶ前駆物質産生の負担を、胎児がになつていることは、合理的事象とは考え難い。

これらの問題を解明するために、われわれは、胎盤を方向性をもつ臓器として、dynamic に把握しうる胎盤灌流装置を開発し、胎盤の内分泌機能解析への approach を試みると同時に、slice level での実験をも併せ行つ

図1 胎盤灌流装置模式図



た。使用した胎盤灌流装置は、図1のごとく、それぞれ人工心肺をそなえた母体側および胎児側灌流と胎盤内血管内圧を生理的状态に近づけるための羊水系という三個の独立した compartment からなり、それらの装置全体を、恒温室内に置いた。

progesterone の前駆物質の解析を通して、胎盤と胎児の内分泌的連繫を、また hCG および steroid の産生の相互関連を明らかにして行くことで、臓器内自己制御の問題を解明したいと考えた。

II 胎盤内 Progesterone 産生の前駆物質について

胎盤より progesterone が分泌されることは、すでに1952年、石塚の宿題報告にあるごとく、子宮動静脈血、臍帯動静脈血中の progesterone 濃度の測定から、明らかであつた。しかし、その生成が、いかなる前駆物質によるのかは、最近にいたるまで不明であった。

1) cholesterol から progesterone への転換について

われわれは、cholesterol から progesterone への転換を mitochondrial fraction で確かめた。incubation medium の組成は表1に示した。酸素供給下に1時間 incubate し、progesterone を extract し、表2に示す paper chromatography により精製した。radiochemical homogeneity の検討は NaBH_4 により還元、還元により生じた 20β -

表1 mitochondrial incubate の組成

mitochondria	from 160 g tissue
NADP	10mg
glucose-6-phosphate	70mg
cholesterol- 7α - ^3H	20 μC
supernatant	10 ml
Krebs-Ringer bicarbonate	6 ml

表3 Conversion of cholesterol- 7α - ^3H to progesterone in placental mitochondria

	progesterone	total activity	corrected total activity	%conversion
control	0	7580	0	0
incubation	125 μg	82200	93750	1.5

表4 Evidence for radiochemical homogeneity of progesterone from mitochondrial incubation

	after 2nd PC	after 3rd PC	after reduction	after acetylation
progesterone (μg)	56.2	24.8	6.6	5.4
total activity (dpm)	36990	18340	5320	4077
Specific activity (dpm/ μg)	657	739	805	755

表2 Systems of paper chromatography

- 1) Bush A
- 2) Bush B₁
- 3) Bush B₂
- 4) ligroin-methanol-water (5 : 4 : 1)
- 5) hexane-methanol-water (100 : 65 : 35)
- 6) isooctane-toluene-methanol-water (45 : 55 : 80 : 20)

reduced progesterone の acetylation 等により検討した。表3、表4にその結果を示すが、cholesterol は、その約1.5%が progesterone に転換した。

acetate から progesterone 産生の有無をみるため、胎児側灌流に acetate- 1 - ^{14}C 68.5 μC 、および cholesterol- 7α - ^3H 137 μC を入れて、灌流実験を行つた。その結果、表5に示すごとく、progesterone 中に ^{14}C はなく、 ^3H のみであり、acetate からの転換はないと考えられる。cholesterol は、約0.07%が progesterone に転換した。組織中、血中に cholesterol 量が多量に存在することを考えると、転換率は低くても、実際の転換量はかなり多量になると考えられる。

2) cholesterol およびそれ以外の前駆物質の progesterone 産生に占める役割について

胎盤は、pregnenolone sulfate, pregnenolone を progesterone に転換する sulfatase, 3β -hydroxy steroid dehydrogenase を有すること、また progesterone の胎児での代謝産物である 20β -reduced progesterone を酸化する 20α hydroxy steroid dehydrogenase を有することも、Zander らによつて明らかにされている。妊娠時、母体血中に増加する pregnenolone sulfate および、臍帯血中の多量の

表5 Conversion of acetate-1-¹⁴C and cholesterol-7 α -³H to progesterone by placental perfusion

	progesterone (μ g)	first assay(dpm)		corrected activity(dpm)		% conversion
		³ H	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	
fetal perfusate	542	443500	14500	35772	0	0.01
maternal perfusate	168	209000	25900	7945	0	0.002
placenta	1310	5795000	59200	262000	0	0.06

pregnenolone sulfate の、胎盤性 progesterone の前駆物質としての意義は、その転換の容易さから、多くの研究者によつて認められている。われわれは、このものの前駆物質として占める割合を知る目的で、pregnenolone-16-³H-sulfate, 20 α reduced progesterone-4-¹⁴C をそれぞれ 5 μ C/ 500 μ g 胎児側灌流液に入れて、灌流実験を行った。progesterone は、同様に純化し、誘導体を作製し、radiochemical に homogenous であることを確かめた。実験成績は、表6に示すごとく、pregnenolone sulfate の約3%, 20 α reduced progesterone の約18%が、progesterone に転換した。しかし実際の転換量は、pregnenolone sulfate の臍帯血中濃度が極めて高いことから、

表6 pregnenolone-³H-Sulfate, 20 α OH-pregn-4-ene-3-one-¹⁴C を胎児側灌流液に加えた実験

		maternal perfusate	fetal perfusate	placenta
progesterone	μ g	174	364	2010
	³ H	1348	17280	306000
	¹⁴ C	20220	259200	2040000
pregnenolone	μ g	0	0	2
	³ H	0	14300	203000
pregnenolone sulfate	μ g	0	0	0
	³ H	11770	475000	0
20 α OH-pregn- 4-ene-3-one	μ g	35.3	75.3	1160
	³ H	0	0	99700
	¹⁴ C	36720	224000	1680000

表7 灌流実験の数学的解析

$$\begin{aligned}
 \frac{dX_A}{dt} &= -\frac{r_1 X_A}{A-r_1 t}, \quad \frac{dX_F}{dt} = r_7 \frac{X_D}{D}, \\
 \frac{dX_B}{dt} &= \frac{r_1 X_A}{A-r_1 t} - \frac{r_2 X_B}{B}, \quad \frac{dY_H}{dt} = -r_2 \frac{Y_H}{H-r_2 t}, \\
 \frac{dX_C}{dt} &= r_3 \frac{r_B}{B} - r(r_4 \times r_6) \frac{X_C}{C}, \\
 \frac{dY_I}{dt} &= r_2 \frac{Y_H}{H-r_2 t} - r_3 \frac{Y_I}{I}, \\
 \frac{dX_D}{dt} &= r_4 \frac{X_C}{C} - r_7 \frac{X_D}{D}, \\
 \frac{dY_D}{dt} &= r_3 \frac{Y_I}{I} - r_7 \frac{Y_D}{D}, \\
 \frac{dX_E}{dt} &= r_6 \frac{X_C}{C}, \quad \frac{dY_F}{dt} = r_7 \frac{Y_D}{D},
 \end{aligned}$$

20 α reduced progesterone の方が大とはいえないと考えられる。

この結果を図2に示すごとく、compartment modelを作り、図に示すようにそれぞれの量を仮定し、Zero-orderの kinetics を用いて、微分方程式をたてると表7のごとき式を得る。微分方程式を解き、初期条件および表6の結果を導入すると、 $r_1=238\mu$ g/hr, $r_2=244.5\mu$ g/hr, $r_8 \div 300\mu$ g/hr と計算される。すなわち、この灌流条件下では、図3に示すごとく、胎盤は progesterone を、cholesterol から40%, pregnenolone sulfate から30%, 20 α reduced progesterone から30%産生していると結論される。

しかし、これらの結果はあくまでも in vitro での、

図2 Compartment model の模式図

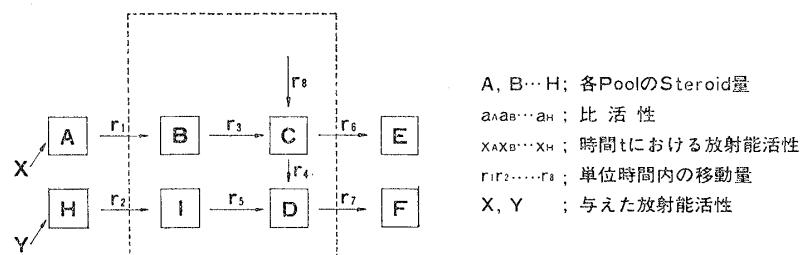
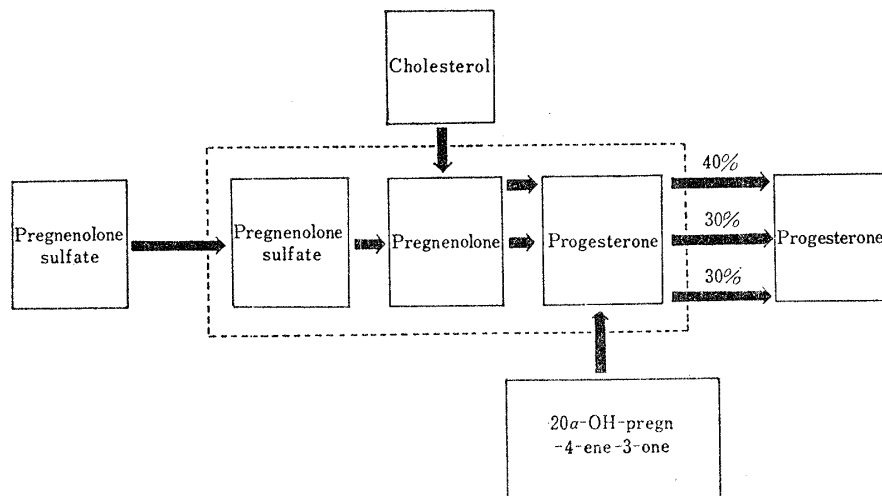


図3 胎盤性 progesterone の生成



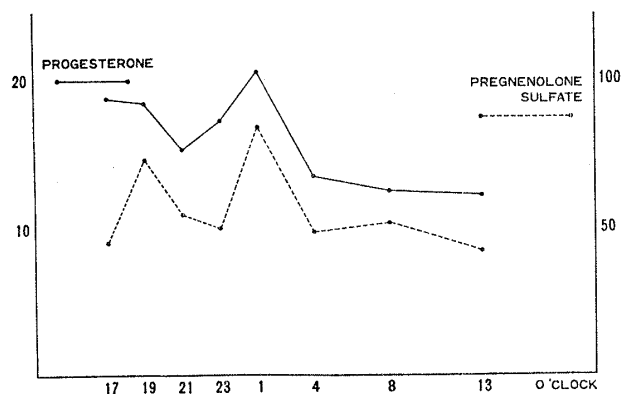
ある実験条件下での結果であり、特に 20 α -reduced progesterone 500 μ g 添加は、生理的条件から逸脱していると考えられるので、in vivo にそのまま適用されるとは、考え難い。しかしここでは、cholesterol の果たしている役割の重要性については強調しておきたい。

3) progesterone 産生前駆物質の in vivo における検討

a) 血中 pregnenolone sulfate と progesterone 濃度との関連性の解析

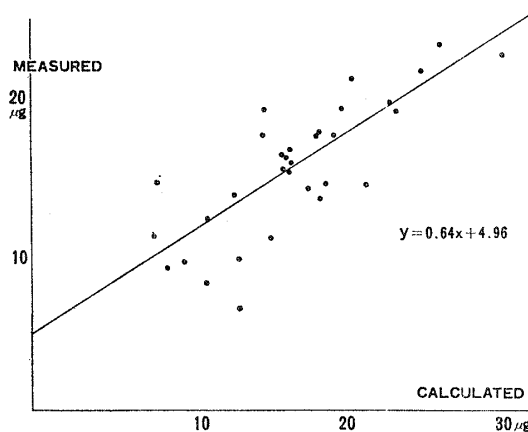
妊娠末期妊婦血中の progesterone 濃度には、diurnal variation が存在する。この diurnal variation に対して、pregnenolone sulfate がどのような pattern を示すかを検討した。一例を図4に示す。progesterone と pregnenolone sulfate の濃度は、類似した変動を示している。この変動を progesterone は、すべて血中 pregnenolone sulfate 由来であると仮定し、pregnenolone sulfate の転

図4 Diurnal variations of pregnenolone sulfate and progesterone

表8 血中 Δ^5 PS と Δ^4 P との数学的解析

$$\begin{aligned} & S(t) \xrightarrow{\quad} \text{pregnenolone sulfate}(x) \xrightarrow{r(t)} \text{progesterone}(y) \xrightarrow{P(t)} \\ & \frac{dx}{dt} = S(t) - r(t) \quad r(t) = kx, \quad \frac{dy}{dt} = r(t) - P(t) \quad P(t) = k'y \\ & \therefore \frac{dy}{dt} = kx - k'y \\ & \text{この微分方程式を解くと,} \\ & y = e^{-\int k' dt} \left[\int kx e^{\int k' dt} dt + C \right] \end{aligned}$$

図5 Relationship between progesterone measured and calculated



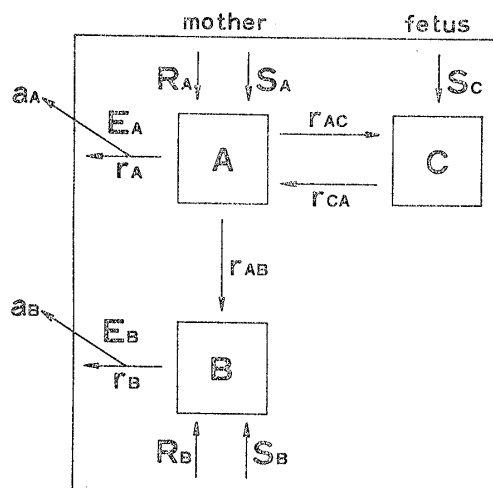
換が、first order kinetics に従うと考えて、表8に示すごとく、数学的解析を試みた。この数式に初期条件を入れ、各時期における pregnenolone sulfate 濃度から progesterone 濃度を計算した。計算値と実測値との比較を図5に示すが、強い相関を示すものの、regression line は、 $y = 0.64x + 4.96$ となる。このことは、progesterone がすべて pregnenolone sulfate 由来であるとした仮定が正しくなかったことを意味する。すなわち、pregnenolone

表9 Progesterone 分泌量と conversion factor

Case			Conversion factor %	Secretion rate mg/day
Castrated (adrenal)	T. Y. 48 y.o		5.6	1.0
	T. S. 54 y.o		9.0	1.3
Follicular Phase(adrenal, ovary)	M. O. 27 y.o	6 th day	19.4	8.2
Luteal Phase(adrenal, ovary)	Y. U. 36 y.o	20 th day	10.5	15.4
Chorionic Neoplasia(adrenal, ovary, HCG)	K. F. 28 y.o	HCG 64 iu	13.9	4.6
Midpregnancy* (adrenal, ovary, HCG feto-placental unit)	Y. I. 24 y.o	Preg. 17 W.	25.5	73
	M. M. 21 y.o	Preg. 20 W.	27.8	151

* 心疾患のため妊娠中絶せんとする症例

図6 3 compartment model



pregnenolone sulfate の一部は progesterone に転換するであろうが、妊婦血中 progesterone は、他の前駆物質にも由来することを示唆する。

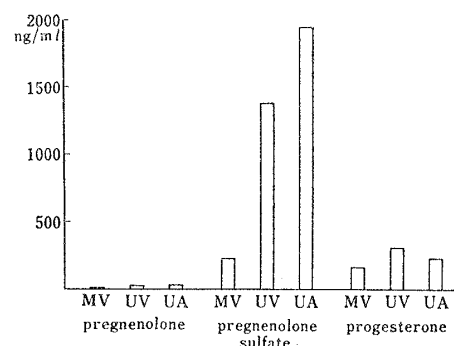
b) progesterone 産生量と pregnenolone の progesterone への conversion factor

正常周期婦人、妊娠中期、絨毛性腫瘍患者について、図6に示すとき model を組んで、progesterone 産生量および pregnenolone から progesterone への conversion factor を算出した。表9に示すように、黄体期の産生量15.4mg/日、conversion factor 10.5% に対し妊娠中期には産生量73、151mg/日となり、conversion factor 25.5、27.8%と増加する。明らかに pregnenolone の利用は高まるものの、pregnenolone 産生量の約25%が progesterone に転換するにすぎない。

c) 臍帯動静脈血、母体末梢血中 steroids 濃度からの解析

臍帯動静脈、母体末梢血中の pregnenolone, pregnenolone sulfate, progesterone の濃度を測定した。その結果

図7 Steroids concentration in blood

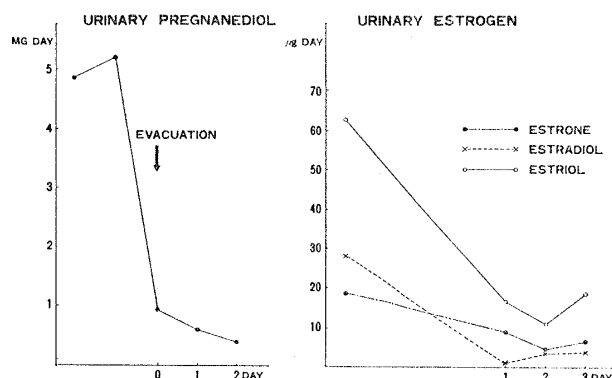


の平均値を図7に示した。pregnenolone sulfate については、臍帯動脈は臍帯静脈に比較して約 500ng/ml 高い。臍帯血の plasma flow rate を60ml/min とすると、一日量50mg の pregnenolone sulfate が、胎盤で他 steroid に転換していることになる。Zander らは、妊娠末期には、胎盤から母体血中に 190~280mg/日、胎児側に75 mg/日の progesterone が分泌されていると報告している。臍帯血中 pregnenolone sulfate の消費量1日50mg というのは、Zander の結果を考慮すると、胎児が、自らの副腎に欠如している 3β -hydroxy steroid dehydrogenase を補充する意味で、胎盤を利用し、自らの生命維持に必要な steroids の前駆物質としての progesterone を得ている姿と考えられる。すなわち、臍帯血中 pregnenolone sulfate は、母体血中の progesterone の主たる前駆物質ではないといえる。これらのことは、古くは Cassmer の臍帯結紮実験で、progesterone の代謝産物である pregnanediol が、著明な低下を示さないことや、胎児死亡症例の尿中 pregnanediol 値が、estriol とは異なり、かなり長期に高値を持続すること、anencephalic fetus においても、血中 progesterone 値が、正常域にあること等、臨床的経験からも首肯される結果と考える。

d) 母体副腎からの前駆物質について

妊娠時、母体副腎からの pregnenolone sulfate 分泌は上昇することが知られている。母体副腎由来の pregnenolone sulfate は、progesterone 産生の前駆物質として、いかなる位置を占めているのであろうか。Cushing syndrome のため両側副腎摘除術を受けた患者が、substitution therapy 中、妊娠した症例について、pregnanediol, estrone, estradiol, estriol を測定した結果を図8に示し

図8 Cushing 妊婦尿中ステロイド排泄値



た。測定値は全て正常範囲内にあり、evacuation 後すみやかに低下していることから、胎盤性 progesterone 産生の前駆物質供給という点からは、母体副腎は大きな役割を果たしているのではないと考えられる。

4) まとめ

胎盤の progesterone 産生という点から、胎盤の内分泌を追究した。胎児は、副腎より pregnenolone sulfate を分泌し、胎盤に送り、転換された progesterone を、自らの生命維持に必要な steroids の前駆物質として利用している。母体副腎は progesterone の前駆物質供給の観点からは、大きな位置を占めていない。恐らくは、胎盤は、血中または組織中の cholesterol を主前駆物質として、progesterone 生成を行っていると考えられる。

III 絨毛性ゴナドトロピンの生成機序について

絨毛性ゴナドトロピン (hCG) に関しては、1960年 Wide らによつて、その免疫学的測定法が完成され、その分泌動態が再検討され妊娠10週前後に peak をもつ、その pattern は確立されたといつてよい。一方その分泌の方向性についても、母体血中に高く、臍帯血中に極めて低いという測定成績から、主として母体側に分泌されるのだと考えられている。

われわれは、この分泌動態をまず胎盤灌流実験により

証明した。すなわち胎盤灌流を行い経時的に母体側、胎児側灌流液を採取し、hCG を H A I R にて測定した。母体側灌流液中の hCG 濃度は、経時的に直線的に上昇するのに対し、胎児側灌流液中には 1 iu を越える hCG は認められなかった。また leucine-U-¹⁴C を灌流液中に加えて、蛋白分画への radioactivity の取り込みを検討したところ、経時的に取り込みが、上昇することが判った。このことは、胎盤灌流実験で、胎盤は蛋白合成を営み、hCG を生成分泌していることを示している。

このように分泌される hCG の産生を制御しているものは何なのか、胎盤自体は増大するのに、胎盤全体として hCG 産生が減少するのは何によるのであろうか。

表10 絨毛組織における hCG 産生の検討方法
Incubation of villi with leucine-4,5-³H

5,000 MG OF VILLI (WET WEIGHT)
10 ML OF KREBS RINGER BICARBONATE BUFFER
20 MG OF GLUCOSE
300 UG OF STEROID OR 200 UG OF ACTINOMYCIN D
100 UNIT OF POTASSIUM PENICILLIN G AND 200 UG OF STREPTOMYCIN
100 UCI OF LEUCINE-4,5-³H

↓

INCUBATE AT 37°C FOR 24 H. UNDER AEROBIC CONDITION

↓

HOMOGENIZED

↓

25% ETHANOL SUP.

↓

PROTEIN PREPARATION WITH ACETONE, ETHANOL AND ETHER

↓

DISSOLVED IN 0.02M TRIS PHOSPHATE BUFFER

↓

CENTRIFUGE AT 3,000RPM

↓

SUPERNATANT WAS APPLIED ON SEPADEX-G-150 COLUMN CHROMATOGRAPHY AND RUN WITH 0.02M TRIS PHOSPHATE BUFFER

↓

DIALYSIS AGAINST TAP WATER AND LYOPHYLISIS

↓

APPLIED ON DEAE-SEPHADEX-B-50 COLUMN CHROMATOGRAPHY AND ELUTED STEPWISE WITH 0.04M TRIS PHOSPHATE BUFFER, 0.1M NaCl IN 0.04M TRIS PHOSPHATE BUFFER AND 0.2M NaCl IN 0.04M TRIS PHOSPHATE BUFFER

↓

DIALYSIS AND LYOPHYLISIS

↓

DISSOLVED IN 3.4 ML OF TRIS PHOSPHATE BUFFER

↓

0.1 ML R I A 0.1 ML RADIOACTIVITY 3 ML IMMUNO-REACTION

↓

ADD 0.1 ML OF ANTI-SERA

↓

REACT AT 4°C FOR 48 H.

↓

ADD 1 ML OF ANTI RABBIT γ-GLOBULIN ANTI-SERA

↓

REACT AT 4°C FOR 72 H.

↓

CENTRIFUGE AT 3,000 RPM

↓

SEDIMENT

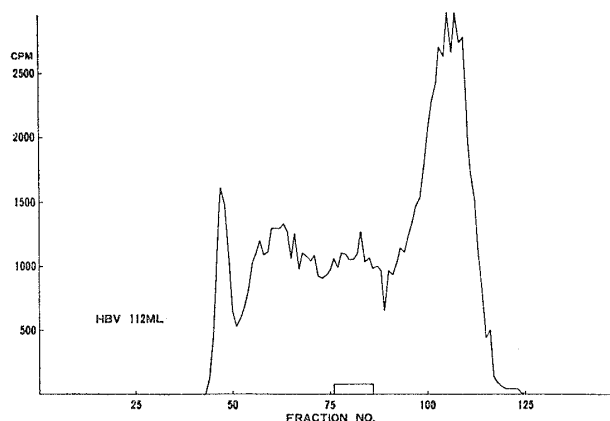
↓

ADD 1.0 ML OF WATER

↓

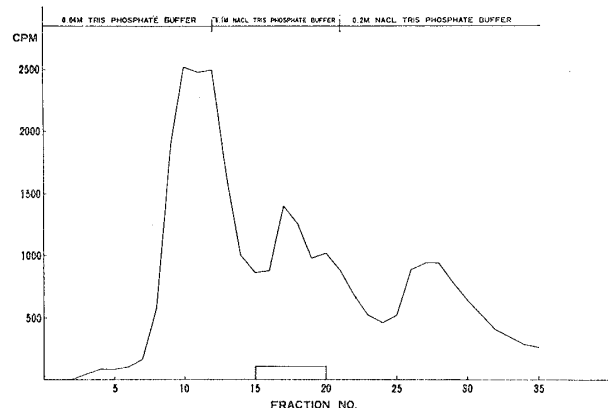
0.1 ML OF SAMPLES WERE APPLIED IN VIALS.

図9 Sephadex G-150 chromatographic pattern



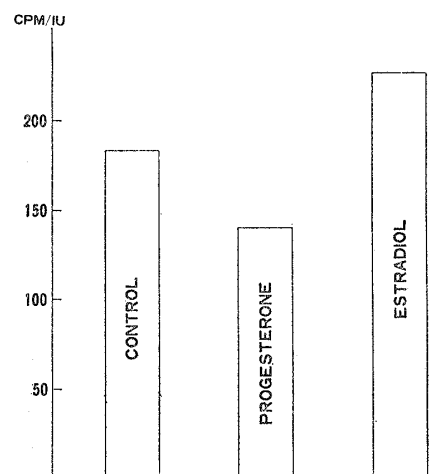
この疑問を解明するために、表10に示すような方法で leucine-4,5- ^3H を用いた妊娠早期絨毛での slice incubation を試みた。ethanol 分画, acetone 処理後, Sephadex G 150 column で分画した。分画 pattern は図9に示すごとく、76~86 tube の分画に immunoreactive hCG が存在した。その分画を透析, 凍結乾燥後 DEAE-Sephadex A 50 column にて、さらに純化した。15~20 tube の部分に hCG が存在した (図10)。この部分を透析後、

図10 DEAE-sephadex A50 chromatographic pattern



凍結乾燥し, anti-hCG sera と incubation し, さらに anti rabbit γ -globulin と反応させ, 生じた沈澱の radioactivity を計測した。

図11に示すごとく, progesterone 添加群では, hCG への radioactivity の取り込みの減少があり, estradiol では取り込みの増加を認めた。添加した steroids の量が, 生理的な量を越えている点や, hCG をいかに精製純化するかに限界のある点等今後に残された問題はあつたものの, これらの steroids が, hCG 産生を制御している可能性を示唆する結果と考える。

図11 Incorporation of leucine- ^3H into HCG

IV 胎盤内プロゲステロン産生の制御機序について

1952年石塚は, hCG が, luteotrophic な作用をもつこと, すなわち黄体機能を助長することを見出し, 妊娠初期に hCG が, 卵巣の progesterone 産生を継続させ, 妊娠維持する可能性について言及した。一方同時に妊娠のある時期からは, 黄体を有する側の卵巣を剔除しても, 尿中の pregnanediol は低下せず, 妊娠は維持することを報告している。このように, 黄体の存続を必要としなくなつた時期になお hCG の分泌がある事実は, hCG の luteotrophic action のみをその生物学的作用と考えるのでは説明が困難である。

ここに, 臓器内自己制御の概念が発生してくる。hCG は, 胎盤内の progesterone 産生に, 何らかの役割を果たしているのであろうか。この疑問を解明するために, 表11に示すごとき方法で, 満期胎盤の slice incubation を行つた。incubation 終了後 progesterone を抽出, defatting, thin layer chromatography による純化ののち, gas-chromatography により progesterone の定量を行つた。結果は図12に示すごとく, control 実験に比較して, anti-hCG 添加群, hCG 添加群ともに有意の差を認めなかつた。この結果は, 添加した hCG が, 細胞内に入りうるか, 細胞内に入った hCG が, endogenous hCG と全く同様な作用を果たすのか, anti-hCG は細胞内に入って endogenous hCG を中和しうるのか等, 現時点では方法論的に非常に解決し難い問題を内包しているものの, hCG の胎盤内 progesterone 生成の促進の可能性は極めて低いと結論される。

では progesterone 産生は, 何によつて制御されているのか。妊婦血中, 臍帯血中に多量に存在する dehydro-

表11 胎盤における progesterone 生成の検討方法

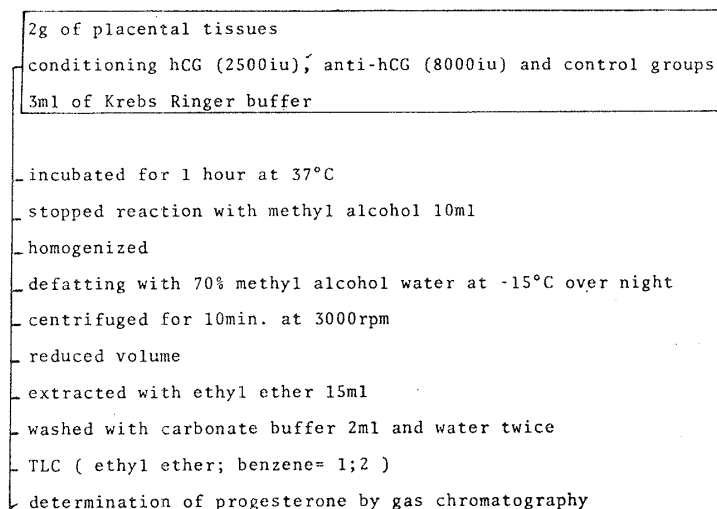


図12 Progesterone synthesis in term placenta

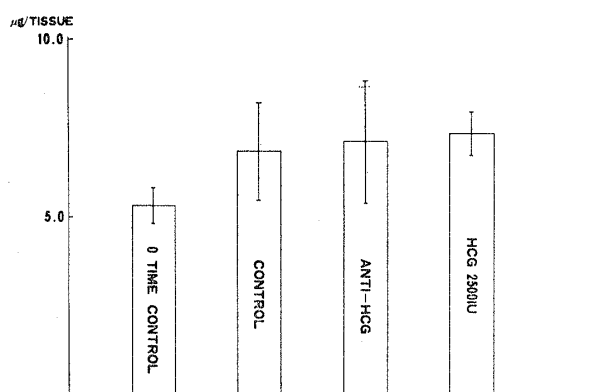
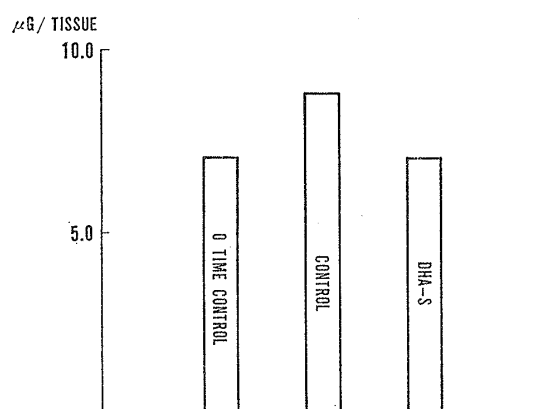


図13 Progesterone synthesis in placenta



epiandrosterone-sulfate (DHA-S) を incubation medium 中に添加した slice 実験を行った。その結果を図13に示すが、DHA-S 添加群では、progesterone 産生が著明に block された。このことは、 3β -hydroxy steroid dehydrogenase 段階で、pregnenolone と DHA との competition

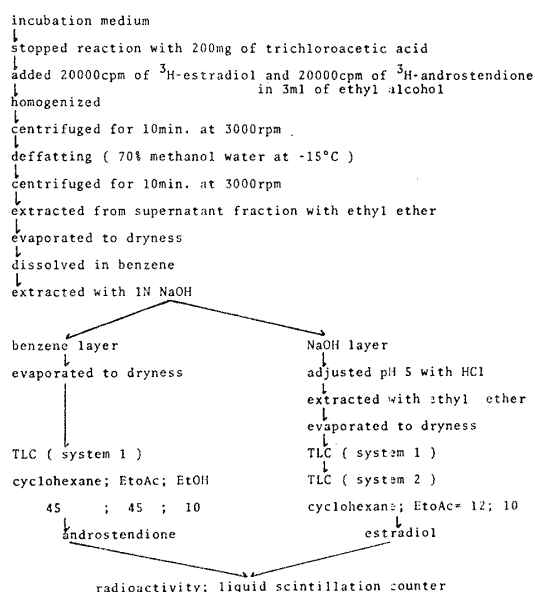
が起こり、DHAが増加する妊娠末期では progesterone 産生の増加が、鈍化すると考えることが出来る。

V 胎盤内エストロゲン産生の制御機序について

hCG が、胎盤内 progesterone 産生を促進しないとすると、hCG の生物学的作用は何かの疑問が、なお解明されねばならない。胎盤のもつ aromatization 能は、非常に高く、estrogen の分泌は妊娠を契機として、1000倍にも上昇することはよく知られている事実である。hCG は、この aromatization に何らかの関与をするのであろうか。

胎盤灌流実験により、androstenedione より estrone, estradiol の転換をみた結果、hCG 添加群では約50%に

表12 胎盤における aromatization の検討方法



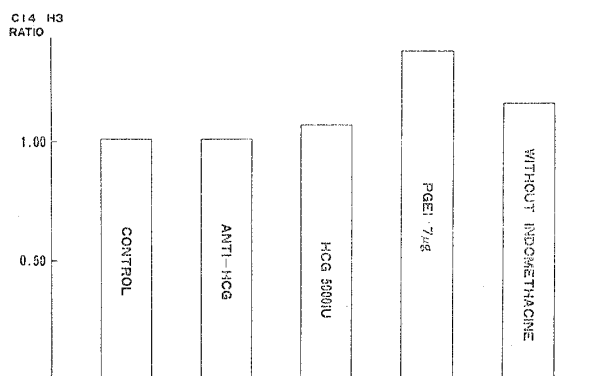
促進効果を認めた。

^{14}C -androstenedione を添加した灌流実験でも、約30%の aromatization の促進を認めた。しかし、胎盤灌流のもつ方法論的限界のために、この結果から hCG が胎盤の estrogen 産生を促進するとは結論づけることは出来ないと考えた。そこで、満期胎盤 500mg の slice と ^{14}C -androstenedione の incubation 実験を行い、hCG 添加群での estradiol への radioactivity の取り込みを検索した。抽出純化の過程は表12に示すごとくである。結果は表13に示すごとく、hCG 添加群で、僅かに estradiol

表13 胎盤におけるエストロゲン産生

	conv. rate (%)
0 time cont.	0
hCG 5000 iu	41
control	32.3

図14 Aromatization in placenta



への取り込みの増加を認めた。さらにこの機序を究明するため、prostaglandin synthesis の阻害剤である indomethacine を incubation medium 中に入れ、同様に hCG, anti-hCG, prostaglandin E_1 , indomethacine free の各条件下での ^{14}C -androstenedione の estradiol への転換を検討した。その結果は図14に示すごとく、hCG, anti-hCG 添加群では、estradiol の生成は、control と差がなく、prostaglandin E_1 添加群、indomethacine free の群では、軽度の増加を認めた。

hCG による aromatization の増加は、しかしながら非常に軽度であり、投与量が、非常に多い点、生理的とは、断定し難いが、hCG が prostaglandins を介して、aromatization の step に関与している可能性を否定することは出来ない。この点は更に今後の追究にまたねばならない。

VI まとめ

1 胎盤内プロゲステロン産生の前駆物質について

プロゲステロン産生のモデル実験としての灌流実験を行つた。その成績を、電子計算機を用いて分析した。その結果、コレステロールの寄与率が予想外に高いことが判明した。progesterone, pregnenolone sulfate の diurnal variation の数学的解析、in vivo における progesterone secretion rate, pregnenolone の conversion factor の解析等からは、一部の progesterone が pregnenolone sulfate 由来との結果をえた。臍帯動静脈、母体末梢血の steroids 濃度の解析から胎児由来の pregnenolone sulfate は大部分 progesterone となって胎児側に帰り、胎児の生命維持に必要な steroid 前駆物質となると考えられた。母体側の progesterone はその大部分が cholesterol より由来すると結論した。

2 絨毛性ゴナドトロピンの生成機序に関して

hCG 産生におよぼすステロイドの影響について検討した。標識ロイシンと共に絨毛を培養し、hCG を Sephadex G-150 DEAE-Sephadex により純化し、さらに、抗 hCG 抗体で純化した。プロゲステロンは、hCG 産生を明らかに抑制する結果をえた。

3 胎盤内プロゲステロン産生の制御機序について

hCG 添加、抗 hCG 抗体添加の実験で、hCG は、プロゲステロン産生を促進しないことが判明した。一方、胎児副腎由来と考えられる DHA-S はプロゲステロン産生を抑制した。

4 胎盤内エストロゲン産生の制御機序について

hCG は in vitro, slice level では、エストロゲン産生に促進的には働かなかった。一方プロスタグランディン E_1 は、エストロゲン産生を促進した。

謝辞

本研究を第27回日本産科婦人科学会学術講演会のシンポジウムにおいて発表する機会を与えられた西村敏雄会長、野嶽幸雄前会長をはじめ、会員各位、座長の労を執られた東條伸平神戸大学教授に感謝致します。本研究の端緒を与えられ、爾来、終始御指導、御鞭撻を賜りました恩師石塚直隆教授に深甚の謝意を表します。日夜、本研究におしまぬ努力をされた共同研究者ならびに教室員の諸兄に感謝の意を表します。

また、本研究に対し温い御支援を載いた名古屋大学医学部産婦人科学教室同窓会尚和会の各位に心より御礼申し上げます。

本研究の一部は、文部省科学研究費に負うものであります。