

胎児—胎盤系および母体—胎盤系に おける Estrogen および Androgen 代謝に関する研究

岡山大学医学部産科婦人科学室 (主任：橋本清教授)

副手 猪 原 淳 夫

[昭和47年6月1日受稿]

緒 言

近年胎児—胎盤系における Steroid Hormone の生合成と代謝に関する検索がなされ、諸家^{2), 3), 14), 18), 22)}のすぐれた業績として報告されている。Estrogen の生合成と代謝については、はじめ Estriol の生合成の全過程が、胎盤でおこなわれていると漠然と考えられてきたが、Cassmer⁴⁾の報告により Estriol の生合成のかなりの過程が、胎児に関連していることが示唆された。Estrogen の前駆物質の胎児内での生成場所については、Frandsen and Stakemam^{10), 11)}のマウスに胎盤および胎児の副腎皮質を注入した実験により胎児の副腎皮質が、Estrogen 前駆物質の生成場所であることが明らかになった。さらに副腎皮質萎縮のある無脳児の妊婦尿中 Estriol の排泄値は、正常妊婦の1/10、Estradiol の排泄値が1/4であることや、羊水中に Dehydroepiandrosterone (DHA) を注入し妊婦尿中 Estrogen の検索した実験により胎児内での Estrogen 生合成に関連する場所が、副腎皮質であることが裏付けられた。Estrogen 前駆物質については、はじめ Progesterin が考えられていたが、胎盤灌流によりおこなった Jaffe et al. の実験により、Progesterin より Estrogen への転換は胎盤内でおこなわれないことが明らかにされ、ついでその物質についての検索がなされた。

Levitz et al.^{15), 16)}は、Estrone および Estradiol を用いて胎盤灌流をおこない、Estriol への転換を検討したが、その転換はほとんど認められず、胎盤では Estrone, Estradiol → Estriol の shift が、ほとんどないことを示した。

Ryan は、^{19), 21)}16 α -hydroxy- Δ 4-Androstene-3,

17-dione, 16 β -hydroxy-Testosterone や Δ 5-Androstene-3 β , 16 α , 17 β -triol のような 16-hydroxy Steroid compounds と胎盤の Microsome を incubate して Estriol の生成を検索し、16 α -Hydroxylation が妊婦での Estriol 生合成に必要であることを明らかにした。また Baulien¹⁾は、DHA, Testosterone, Δ 4-Androstene-3, 17-dione を基質として胎盤での Estrogen への転換率をしらべ DHA が Estrogen の前駆物質であることを示した。

Diczfalussy^{5), 6), 7), 8), 9), 12)}は、これらを総括した研究をおこない妊娠中の Estriol の生合成と代謝に関して Foeto-Placental Unit の概念を確立した。

Androgen の生合成と代謝に関しては、母体由来の Cholesterol より C-21 Steroid を生成し、これが、胎児副腎皮質で C-19 Steroid に転換され、これが胎盤で C-18 Steroid に転換されるので Androgen は、その経路における中間代謝物質とみなされている。

いずれにしても、妊娠中の Steroid Hormone の生合成と代謝については、胎児—胎盤系のみが注目されているのが現状であるが著者は、胎児—胎盤系のみでなく、胎児—胎盤—母体が1つの Unit を形成し、Steroid Hormone の生合成と代謝が営まれていると考え、正常妊婦について DHA—4-¹⁴C および DHA—7 α -³H を母体と胎児に注入し、その追跡実験をおこない、Estrogen 4分画 (Estrone, Estradiol, 16-epi-Estriol and Estriol および Androgen 7分画 (11-oxy-17-KS, Testosterone, DHA, Etiocholanolone, Androsterone, Δ 4-Androstene-3, 17-dione and Androstane-3, 17-dione) を測定し、その動態と意義に関して検討し

いさゝかの知見を得たので報告する。

本論文において記載したSteroidのtrivial nameとsystematic nameは下記の通りであり、すべてtrivial nameを用いた。

Androstane-3, 17-dione: 5 or 5 β -Androstane-3, 17-dione Δ 4-Androstene-3, 17-dione: Androst-3-ene-3, 17-dione Androst-3-ene-3, 17-dione: 5-Androstane-3 α -ol, 17-one Etiocholanolone: 5 β -Androstane-3 α -ol, 17-one DHA: Androst-5-ene, 3 β -ol, 17-one Estrone: Estr-1, 3, 5 (10)-triene-3 β -ol, 17-one Estradiol: Estr-1, 3, 5 (10)-triene-3 β , 17 β -diol Estriol: Estr-1, 3, 5 (10)-triene-3 β , 16 α , 17 β -triol 16-epi-Estriol: Estr-1, 3, 5 (10)-triene-3 β , 16 β , 17 β -triol

実験対象および実験方法

1. 実験対象

産科的に特別な異常所見を認めず、妊娠中期中絶希望者9名について実験をおこなった。実験対象とした9名は、妊娠5ヶ月～妊娠8ヶ月の症例である。

2. 実験方法

イ) 試薬投与方法

DHA-4 ^{14}C のベンゼン溶液を3 μCi 採取し、 N_2 ガス下で60℃にて乾固させ、特級エタノール2 mlに溶解し、これに蒸留水20 mlを加えて母体正中肘静脈より注入する。同時にDHA-7 α ^3H ベンゼン溶液を30 μCi 採取し、 N_2 ガス下で60℃にて乾固し、特級エタノール2 mlに溶解し蒸留水10 ml加えて、母体腹壁を経て直接胎児腹腔内に注入する。

胎児腹腔内への注入方法は、胎児の位置をレントゲン透視および触診により確認した後、ルンバル針を刺入し羊水の流出する深度を確認し、さらに深く刺入する。ルンバル針に抵抗を感じるようになるが、抵抗の消失した所で刺入を中止する。

この時ルンバル針が胎動により動くことを確認する。次いで生理的食塩水3 mlが抵抗なく注入されることを確認した後、試薬の注入を行なった。

注入した後、使用した容器、注射器およびルンバル針は、蒸留水で洗浄し残存R. I. を測定した。

ロ) 測定対象ステロイド

測定したSteroid hormoneはEstrogen 4分画(Estrone, Estradiol, 16-epi-Estriolおよび

Estriol)とAndrogen 7分画(11-oxy-17-KS, Testosterone Etiocholanolone, Androsterone, Δ 4-Androstene-3, 17-dioneおよびAndrostane-3, 17-dione)の合計11分画である。

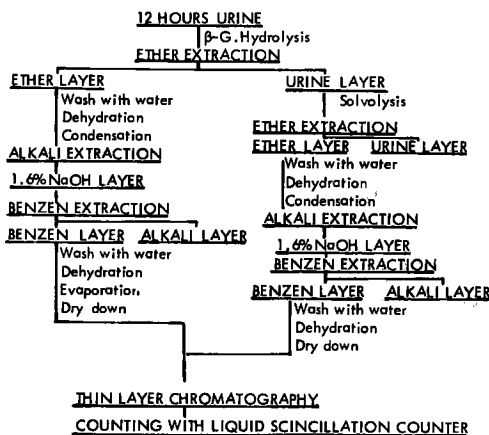
DHA-4 ^{14}C およびDHA-7 α ^3H はcold DHA純品を使用して並列にimpregnated薄層クロマトグラフィーをおこないAutoradiographyを作成して同一Rfを示すことを確認して実験に使用した。

上記11分画のSteroidの放射能はPackard 3000 type scintillation Spectrometerで測定した。さらに11分画のSteroidの48時間での経時的代謝変化すなわちDHAからの転換は百分率で示している。放射性DHAは、RCA製でSpecific activityはDHA-4 ^{14}C では57.1 mCi/mM, DHA-7 α ^3H では4.6 Ci/mMである。

3. 測定方法

第1図

METHOD FOR DETERMINATION OF URINARY ESTROGENS



イ) Estrogen

採尿は、放射性DHAを投与後12時間単位で蓄尿し48時間で終了した。採取した尿は速かに実験に使用した。

(1) 加水分解(酵素水解)

尿150 mlを濾過後採取し、氷酢酸または1 N アンモニア水を使用してPH 4.7になるよう調整した。次いで0.2M acetate Bufferを6 ml加えてPHを安定させた後 β -Glucuronidaseを6000 Fishman unit/25 mlおよびペニシリンG耳かき1杯加え50℃で20時間incubateし、加水分解をおこなった。

(2) 抽出、洗浄、脱水および濃縮

酵素水解後の尿は、酢酸エチル210 mlと240 mlによ

り2回抽出し、酢酸エチル層を45mlの純水で2回洗浄し、PH試験紙BTBが青変しないことを確認した後芒硝を加えて脱水を行った。次いで50℃以下の温水中でN₂を通して濃縮した。なお酢酸エチルで抽出した後の尿層は、Solvolysis による加水分解をおこなった。(後 記)

(3) Estrogen 抽出

上記の濃縮した検体に50% Petroleumether/Benzen 60ml×2を加え、次いで1.6% NaOH 48ml, 48ml, 5mlで抽出をおこなった。1.6% NaOH層を採り、ベンゼン90ml×2で逆抽出をおこない、純水による洗浄および芒硝による脱水をおこなった後、ナスフラスコに集めて、N₂ガス下で60℃に保温しながら減圧蒸留乾固し、β-Glucuronidase hydrolysate Estrogen とした。

(4) Solvolysis

酢酸エチルによる抽出をおこなった後の尿層に対して食塩34g, 50%硫酸17mlホルマリン5倍液3.4mlおよびエーテル170mlを加え、4日間室温に放置し、朝夕振盪する方法により加水分解をおこなった。加水分解後エーテル層を採取し、尿層に対してはエーテル120mlを加えよく振盪してエーテル層を採り、前記のエーテル層にこれを加えた。その後洗浄、脱水、濃縮および Estrogen 抽出は、酵素水解の場合と全く同一の操作をおこない、これを Solvolysate Estrogen とした。

(5) 薄層クロマトグラフィー

薄層の作成は Silicagel G 20g に蒸留水40mlを加え、よく振盪した後20cm×20cmのガラス板に300~400μの厚さで塗布し、室温で乾燥後100℃で30分間加熱し室温にもどし、80%硫酸で脱水しているデシケーターの中に1~3日間放置し、薄層の活性化をおこないこれを使用した。

A) Spotting

あらかじめマイクロチューブに移しておいた Steroid residue を50%メタノール/クロロホルム0.05mlに溶かし、microsyringe で吸引して薄層上に移しこの操作を合計4回おこなった。同時に検体に隣接して4種類の Estrogen の Pure sample を spotting した。

B) 展 開

spotting を終了した薄層をあらかじめ展開溶媒でよく飽和しておいたガラス槽に入れ展開した。展開溶媒は B. P. Lisboa および E. Diczfalusy¹⁷⁾の報告による System A を使用し16cm展開をおこなった。

C) かきとり

展開後、室温で5分間放置して有機溶媒をとばし、ガラス板で Sample 部分をカバーして純品部分に濃硫酸をスプレーした。100℃で30分間加熱し、純品と同一 R_f を有する Sample 部分をかきとった。

D) 溶 出

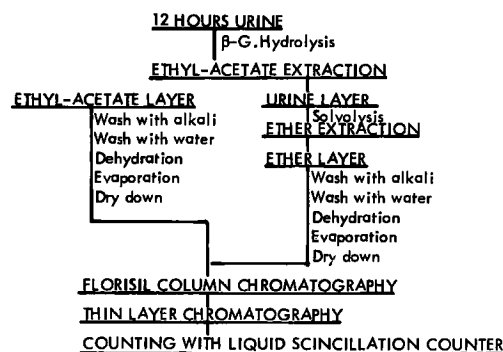
かきとった各々の Estrogen 分画を酢酸エチル5ml, 50%メタノール/クロロホルム15mlおよびメタノール5mlで濾過法により溶出した。次いで100℃温水中で有機溶媒をとばして乾固した。

標示化合物の放射能測定は、乾固した各々の分画をエタノール0.5mlで溶解しシンチレーター (PPO 5.0g + PPOP 300mg/1000mlトルエン) 10mlを加えて測定した。放射能の計数率値の決定は同一検体を3回測定し、平均値を求めた。計数率値の補正は標準³Hおよび¹⁴Cを使用してクロロホルム付加により標準曲線を作製し、これにより測定計数率値の補正をおこなった。

ロ) Androgen

第2図

METHOD FOR DETERMINATION OF URINARY ANDROGENS



採尿は、Estrogen の場合と同一で放射性 DHA を投与後12時間単位で蓄尿し、48時間で終了した。採取した尿は速かに実験に使用した。

(1) 加水分解 (酵素水解)

尿170mlを濾過して採取し、Estrogen の場合と同様にPH調整後0.2M acetate Bufferを加えてβ-Glucuronidaseを6000 Fishman unit/25mlおよびペニシリンG耳かき1杯加え37℃48時間 incubate した。

(2) 抽出、洗浄、脱水および蒸留乾固

酵素水解後の尿は、酢酸エチル140mlで2回、70mlで3回抽出し、酢酸エチル層を2N NaOH 25mlで

2回よく振盪して洗浄をおこなった後、純水35mlで2回洗浄した。2回目の水洗浄の際PH試験紙PRが赤変しないことを確認した。次いで芒硝により脱水し、蒸溜乾固し、これを β -Glucuronidase hydrolysate Steroid residue とした。

(3) Solvolysis

酢酸エチルで抽出した後の尿層に対して、食塩34g, 50%硫酸17ml, ホルマリン5倍液3.4mlおよびエーテル170ml加えて4日間室温に放置し、朝、夕振盪する方法により加水分解をおこなった。

加水分解後は、エーテルを分離し、尿層に対して120mlのエーテルを加え、よく振盪してエーテルを分離し前記のエーテル層にこれを加えた。その後1N NaOHで洗浄し、純水60ml加えてよく振盪洗浄後、PH試験紙PRが赤変しないことを確認して芒硝で脱水、次いで蒸溜乾固し、これをSolvolysate Steroid residue とした。

(4) Florisil Column Chromatography

内径1cmのカラムを用い100~200meshのFlorisil 3gをクロロホルムとともに湿性につめ、クロロホルムでSteroidを吸着し、C₁₈分画をメタノール/クロロホルム系を使用して分離した。

(5) Thin Layer Chromatography

C₁₈ Steroid分画の分離には、吉田等²⁵⁾の開発したImpregnated薄層クロマトグラフィーを使用した。Impregnated薄層クロマトグラフィーの概要は以下に示す通りである。

A) 薄層作成

Silicagel Gfに30%エチレングリコール/メタノール液40mlを加えてよく振盪した後20cm×20cmのガラス板に400 μ の厚さで塗布し、室温で表面が白くなるまで乾燥放置し、37℃で10分間加温した。

B) Spotting

あらかじめマイクロチューブに移しておいたSteroid residueを50%メタノール/クロロホルム0.05mlに溶かし、microsyringeで吸引して薄層上に移し、この操作を合計4回おこなった。同時に、これに隣接してSteroid純品のmixtureをspottingした。次いでspottingした部位に50%エチレングリコール/メタノールをcoverし、室温でcover部位が白くなるまで放置した後37℃10分間加温した。

C) 展 開

あらかじめ展開溶媒でよく飽和しておいたガラス槽内に薄層を入れ展開した。展開溶媒は、10%ジクロロメタン/n-ヘキサンを使用し、展開距離は15cm

とした。

D) かきとり

展開後、室温で5分間放置して有機溶媒をとばし、ガラス板でSample部分をカバーして純品部分に濃硫酸をスプレーした。100℃で30分間加熱し、純品と同一Rfを有するSample部分をかきとった。

E) 溶 出

かきとったそれぞれのAndrogen分画に50%メタノール/クロロホルム10mlを加えよく振盪した後2500r.p.mで15分遠沈し上清を採取し、この操作は、2回おこなった。次いで有機溶媒を100℃の温水中でとばし、乾固した。標示化合物の放射能測定は、Estrogenの場合と同様に処理した。

実 験 成 績

1. DHAよりEstrogen + Androgenへの転換

母体に注入したDHA-4¹⁴Cと、胎児に注入したDHA-7 α -³HよりEstrogen + Androgenへの転換を β -Glucuronidase hydrolysateおよびSolvolysateのそれぞれの水解型より検討した。なお排泄量は、48時間尿中の値で示している。

第1表

CONVERSION RATE (ANDROGEN + ESTROGEN / ALL EXCRETION)

	β -GLUCURONIDASE HYDROLYSATE		SOLVOLYSATE	
	¹⁴ C	³ H	¹⁴ C	³ H
1	83.1	75.0	16.8	25.0
2	77.7	73.2	22.3	26.8
3	75.7	73.4	24.3	26.5
4	79.5	74.9	20.5	25.0
5	76.0	77.3	24.0	22.7
6	71.2	74.1	28.8	25.8
7	76.8	76.1	23.2	23.4
8	84.1	82.5	15.9	17.5
9	77.1	77.0	22.9	22.9
MED.	77.9	75.9	22.1	24.0

1) β -Glucuronidase hydrolysate

第1表は、 β -Glucuronidase hydrolysateとしての転換を全排泄量に対する割合として示しているが、母体に注入したDHAすなわちDHA-4¹⁴Cと、胎児に注入したDHAすなわちDHA-7 α -³Hは、ほぼ等しい転換率を示し、平均値は、それぞれ77.9%と75.9%を示した。

ロ) Solvolysate

Solvolysateとして排泄されたEstrogen + Androgenの全排泄量に対する割合は、 β -Glucuronidase hydrolysateの場合と同様に母体性DHAよりの転換と胎児性DHAよりの転換はほぼ等しくそれぞれ22.1%および24.0%を示し、 β -Glucuronidase hydrolysateとSolvolysateとの比率は、ほゞ

3.5 : 1 であった。

ハ) β -Glucuronidase hydrolysate
および Solvolysate

第2表は、 β -Glucuronidase hydrolysate および Solvolysate として排泄された Estrogen + Androgen の投与量に対する割合を示しているが ^{14}C として検出されたものが75.6%であり、 ^3H としては53.3%であった。

第2表

CONVERSION RATE OF DHA- ^{14}C AND DHA- ^3H
TO ESTROGENS + ANDROGENS

(β -G. HYDROLYSATE AND SOLVOLYSATE IN 48 HOURS URINE)

	^{14}C	^3H
1).	83.0	58.4
2).	59.9	37.1
3).	79.4	67.4
4).	64.9	43.0
5).	81.0	71.5
6).	85.6	47.6
7).	91.0	77.4
8).	91.4	46.6
9).	44.5	30.5
	75.6	53.3

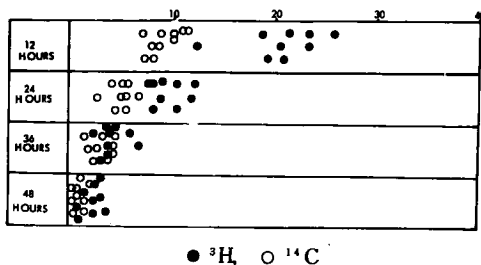
(%)

2. DHAより Estrogen への転換

母体に注入したDHAと胎児に注入したDHAがどのように Estrogen に転換され母体尿中に排泄されるかを検討した。

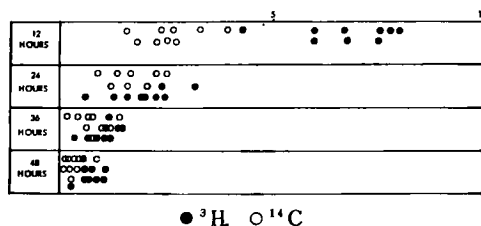
第3図

CONVERTED ESTROGENS (β -GLUCURONIDASE HYDROLYSATE/ALL EXCRETION)



第4図

CONVERTED ESTROGENS (SOLVOLYSATE / ALL EXCRETION)



時間的経過でみていくと、 β -Glucuronidase の全排泄量に対する割合は、最初12時間において母体

性DHAと胎児性DHAよりの転換に差が大きく、次の12時間尿中では、両者の差は少くなるが明瞭に区別されたが、36時間および48時間の尿では両者の差は消失した。(図3)

一方同様なことを、Solvolysateとして検討すると最初12時間において両者の差は明瞭に認められたが、以後は両者の差は認められなかった。次いで48時間尿中の Estrogen 分画への転換について検討した。(図4)

イ) β -Glucunidase hydrolysate

第3表

CONVERSION RATE (β -GLUCURONIDASE HYDROLYSATE/ALLEXCRETION)

DH A ----- ESTROGEN and ANDROGEN

	ESTROGEN		ANDROGEN	
	^{14}C	^3H	^{14}C	^3H
1	18.3	36.9	65.2	37.0
2	22.3	45.5	46.2	30.4
3	22.9	39.0	53.3	35.1
4	15.7	43.2	63.6	36.4
5	18.2	35.6	57.1	36.9
6	17.7	40.8	52.1	38.1
7	16.5	46.3	60.7	33.2
8	12.1	37.3	72.4	39.7
9	19.5	44.1	57.7	36.8
MED.	18.1	41.3	58.7	35.9

β -Glucuronidase hydrolysate として排泄された Estrogen の全排泄量に対する割合は、第3表に示す通りで母体に投与したDHAよりの転換と胎児に投与したDHAよりの転換は、それぞれ18.1%と41.3%であり胎児に投与したDHAからの転換が高く約2.3倍であった。

ロ) Solvolysate

第4表

CONVERSION RATE (SOLVOLYSATE / ALL EXCRETION)

DH A ----- ESTROGEN and ANDROGEN

	ESTROGEN		ANDROGEN	
	^{14}C	^3H	^{14}C	^3H
1	3.8	14.1	15.0	13.9
2	6.0	12.3	16.2	14.5
3	5.9	12.5	18.2	14.5
4	6.0	12.4	15.1	12.5
5	6.8	9.7	16.1	12.7
6	7.5	12.8	21.8	13.1
7	4.9	7.1	18.2	16.0
8	3.0	8.8	13.3	13.2
9	5.1	11.5	17.6	12.7
MED.	5.4	11.2	16.8	13.7

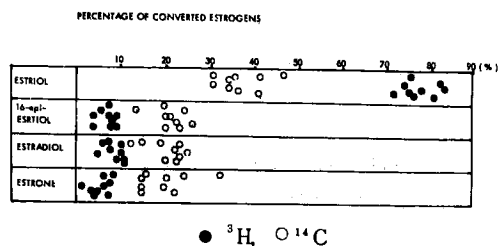
Solvolysate として排泄された Estrogen の全排泄量に対する割合は、第4表に示しているが、母体性DHAよりの転換と胎児性DHAよりの転換は、それぞれ5.4%と11.2%であり胎児性DHAよりの転換が高く約2.1倍であった。

ハ) β -Glucuronidase hydrolysate +

Solvolysate

48時間尿中に排泄された Estrogen 各分画の全排

第5図



第5表

CONVERSION RATE (β -G. HYDROLYSATE + SOLVOLYSATE / ALL EXCRETION)

	ESTROGEN		ANDROGEN	
	^{14}C	^3H	^{14}C	^3H
1	22.1	53.7	78.3	46.2
2	28.3	57.8	71.1	43.0
3	28.8	51.5	71.0	48.3
4	21.7	55.6	78.0	44.5
5	25.0	45.3	74.5	54.6
6	25.2	53.6	73.7	46.4
7	21.4	53.4	78.4	46.6
8	15.1	46.1	84.4	53.8
9	24.6	55.6	75.1	44.4
MED.	23.6	52.5	76.1	47.5

泄量に対する割合は第5図に示しているが, Estriol 分画では, 胎児に注入したDHAからの転換が母体に注入したDHAよりの転換にくらべて大きく約2倍の転換率を示した。

一方16-epi-Estriol, Estradiol, Estrone に関しては, Estriol の場合と逆に母体に注入したDHAからの転換が大であった。

3. DHAより Androgen への転換

母体に注入したDHAと胎児に注入したDHAが Androgen に転換していく様子を時間的経過でみていくと第6図に示すように β -Glucuronidase hydrolysate の全排泄量に対する割合は, 最初12時間では, Estrogen の場合と異なり, 母体に注入したDHAからの転換が大きく, 以下24, 36, 48時間の尿では両者の差は認められなかった。

Solvlysate の全排泄量に対する割合は, どの時間においても母体性DHAと胎児性DHAからの転換に差は認められなかった。

イ) β -Glucuronidase hydrolysate

β -Glucuronidase hydrolysate として排泄された Androgen の全排泄量に対する割合は, 第3表に示しているが, 母体に投与したDHAからの転換が胎児に投与したDHAからの転換より大で, それぞれ58.7%と35.9%を示し, Estrogen の場合と対照的であった。

ロ) Solvlysate

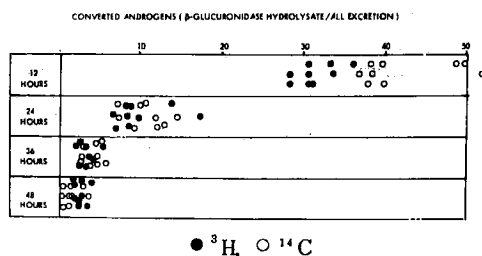
Solvlysate として排泄された Androgen の全排

泄量に対する割合は, 第4表に示しているが, 母体性DHAよりの転換と胎児性DHAよりの転換は, それぞれ16.8%および13.7%であり母体性DHAよりの転換がやゝ大きく β -Glucuronidase hydrolysate と同様の傾向を示し, Estrogen の場合とは対照的であった。

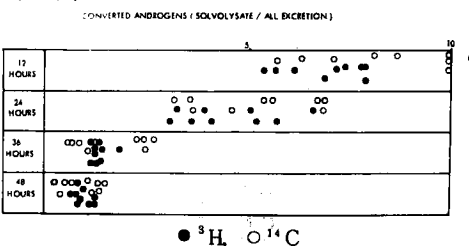
ハ) β -Glucuronidase hydrolysate +

Solvlysate

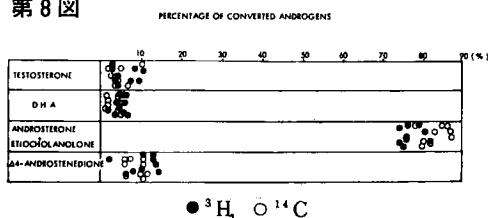
第6図



第7図



第8図



48時間尿中に排泄された Androgen 各分画の全排泄量に対する割合は, 第8図に示しているが, いずれの分画も母体に注入したDHAからの転換および胎児に注入したDHAからの転換に差は認められず Estrogen の場合とは全く異った結果が得られた

考 案

胎児—胎盤系における Estrogen の代謝に関しては Diczfalusy^{5) 6) 7) 8) 9)}等の詳細な研究成果が報告されているが, DHAから Estrogenへの転換よりはる Steroidが果してどのような代謝を営むか, あるいは母体—胎盤系での Estrogen代謝はどのよう

になっているか等の点に関しては、不明の点が多く存在している。著者はこれ等の点を解明する目的で labelled DHA を使用して、胎児—胎盤系と母体—胎盤系をそれぞれ 1 つの unit として観察を行った。

Tait²⁴ 等は Isotope dilution method での 1 日分泌量を測定する場合の条件として

1) 放射性 Steroid と分泌される Steroid は急速に混和して、同一 compartment に入らなければならず血液の循環時間が放射性 Steroid の平均寿命よりも短いこと。

2) 注入される Steroid の量が、正常の代謝を変える程の量でないこと。

3) 注入した Steroid が分泌される Steroid と同じ化学的性質をもって代謝されること。

4) 放射性 Steroid の放射能が代謝の途中ではずれない位置についていること。

5) 尿採取中は、一定の状態でなければならないこと。

6) 代謝産物は注入した Steroid のみに由来していること。

7) 排泄される放射能は全部集めなければならないこと。

以上 7 点を述べているが、著者の実験において、DHA-4-¹⁴C と DHA-7 α -³H の排泄値の差が生じているが(実験成績 1—ハ)これは、

1) 同一 compartment に注入が行われていない

2) Steroid の胎盤通過性因子。

3) 胎児—胎盤系には、著者が実験した生合成と代謝経路の他に、新しい経路があるのではないかの 3 点が考えられ、以上の 3 因子により排泄率が、母体—胎盤系が胎児—胎盤系の約 1.4 倍を示したものと推察することができる。

free の Steroid が胎盤を容易に通過することはよく知られており、Levitz 等^{15,16}は妊娠 5 ケ月のヒト胎盤が free Estrogen では 35% 通過し、結合型では 2% であることを報告し、結合型のなかでは、硫酸抱合型がグルクロン酸抱合型より胎盤通過性が大であると述べている。また硫酸抱合型は胎盤で加水分解されて free の Steroid となるが、グルクロン酸抱合型は胎盤で加水分解されないと考えられている。鎌田は、脐帯血中 Steroid の検討をおこない硫酸抱合型として最も多く存在し、全体の 2/3 以上を占めしていると報告している。

著者の実験においても第 4 表より胎児—胎盤系においては硫酸抱合型 Steroid の生合成が高率におこ

なわれていることが推測される。Diczfalusy^{5,6,7,8}

^{9,12}等は Fetal circulation, Maternal circulation に投与された DHA sulfate は Placenta で Estriol となるが、Fetal circulation の方が高率に Estriol が形成されることを証明し、MacDonald 等²³は、妊娠後期における Estriol の生合成は、胎児で形成される 16 α -OH-DHA に由来するものが、90% 以上であると報告している。著者の実験において、胎児側 Estriol の Estrogen 4 分画に対する割合は、9 例すべてが 70% 以上であり、このことは、胎児の 16 α -Hydroxylase 活性が極めて高いことを示し、この点のみからしても、妊娠中期以後において、母体尿中 Estriol の測定が胎児機能を知るために有意義であることが判る。一方、母体側においても Estrogen 4 分画比において Estriol の生合成が 30~40% おこなわれていることが判明した。Troen et al および中山等²⁰は胎児—胎盤系で生合成された Estriol の 80% は 20 分以内に母体に送られることを報告しているが著者の実験では、Estrogen の経時的転換率より胎児—胎盤系では 50% 以上が 12 時間以内に生合成が完了するが母体—胎盤系では、胎児—胎盤系にくらべ反応速度が遅いことが判った。Androgen の分画の割合については母体側および胎児側において特別なパターンが認められず、Androgen に関しては、Estrogen の場合と異り母体—胎盤系、胎児—胎盤系の両者に差が少く DHA より Estrogen への生合成、代謝における Intermediate であるためと考えることができる。

結 語

- 1) DHA から上記した 11 Steroids への転換は、母体側、胎児側ともにおこなわれている。
- 2) 16 α -Hydroxylase の活性度は、胎児側に高い。
- 3) 妊娠中期において母体—胎盤系由来の Estrogen は約 30% を占める。
- 4) DHA から Estrogen への生合成速度は、胎児—胎盤系が早い。
- 5) DHA から他の Androgen への生合成速度は、両系での差は認められない。
- 6) DHA より Estriol への転換は、胎児—胎盤系において高率(母体—胎盤系の約 2.5 倍)である。
- 7) 16-epi-Estriol, Estradiol および Estrone の転換比率は、母体—胎盤系が優位である。
- 8) Androgen の分画比では両系において特別な差は認められない。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜った恩師橋本教授をよび故吉田俊彦講師に深く感謝いたします。

文 献

- 1). Baulien, E. E. and Dray, F. : J. clin. endocrinol., 23 : 1298, 1963
- 2). Bernfeld, P. and Fischman, W. H. : J. biol. chem., 202 : 757, 1953
- 3). Block, E. : Endocrinology, 74 : 833, 1964
- 4). Casmer, O. : Acta endocrinol., Suppl 45, 1959
- 5). Diczfalussy, E. : Recent Progr in Hormone Resurch, 17 : 147, 1961
- 6). Diczfalussy, E. : Acta endocrinol., 45 : 297, 1964
- 7). Diczfalussy, E. : Proc. Second International Cong. Endocr., 11 : 732, 1964
- 8). Diczfalussy, E. : Acta endocrinol., 52 : 550, 1966
- 9). Diczfalussy, E. : Acta endocrinol., 52 : 583, 1966
- 10). Frandsen, V. A. and Stakeman, G. : Acta endocrinol., 47 : 183, 1963
- 11). Frandsen, V. A. and Stakeman, G. : Acta endocrinol., 47 : 265, 1964
- 12). Jaff, R., Eriksoon, G., Wiqvist, N. and Diczfalussy, E. : Acta endocrinol., 48 : 413, 1965
- 13). 鎌田昌平 : 岡山医学会雑誌. 80 : 509; 1968
- 14). 九嶋勝司, 平野睦男 : ホルモンと臨床, 14 : 762, 1966
- 15). Levitz, M., Condon, G. P. and Dancis, J. : Endocrinology, 58 : 376, 1956
- 16). Levitz, M. : J. clin. endocrinol., 26 : 773, 1966
- 17). Lisboa, B. P. and Diczfalussy, E. : Acta endocrinol., 40 : 60, 1962
- 18). MacArthur, E., Short, R. V. and O'Dnnell, V. J. : J. endocrinol., 38 : 331, 1967
- 19). Maquendantz, H. G. and Ryan, K. J. : J. clin. endocrinol. and metabol., 24 : 1155, 1964
- 20). 中山徹也 : 第17回日本産婦人科学会総会宿題報告要旨, 1965
- 21). Ryan, K. J. : Biol. chem., 234 : 2006, 1959
- 22). Solomon, S. : J. clin. endocrinol., 26 : 762, 1966
- 23). Sueteri, P. K. and Mac Donald, P. C. : J. clin. endocrinol., 26 : 751, 1966
- 24). Tait, J. F. and Tait, S. A. : Acta endocrinol., 36 : 265, 1961
- 25). 吉田俊彦, 鎌田昌平 : ホルモンと臨床, 17 : 542, 1969

Metabolism of Estrogen and Androgen in the Foetus-Placenta System and the Mother-Placenta System

Atuo Inohara

Department of Obstetrics and Gynecology
Okayama University Medical School
Okayama, Japan
(Director : Prof. Kiyoshi Hashimoto)

ABSTRACT

There are numerous reports concerning the metabolism of estrogen in the foetus-placenta system such as the report by Diczfalussy et al. among others, but there still remain many problems unsolved as to the role of steroids that have eluded the conversion of DHA to estrogen and as to how the estrogen metabolism is conducted in the mother-placenta system. For the purpose to elucidate these problems the author studied the foetus-placenta system and the mother-placenta system each as a separate entity using labeled DHA. The results of the study are briefly summarized as follows.

- 1) It has been demonstrated that the conversion of androgen and estrogen from DHA into 11 steroids is being carried out in the mother's side as well as in the foetus side.
- 2) The activity of 16 α -hydroxylase is higher in the foetus side than in the mother's side.
- 3) Estrogen derived from the mother-placenta system amounts to about 30% in the middle stage of pregnancy.
- 4) The rate of synthesis from DHA to estrogen is faster in the foetus-placenta system.
- 5) There can be observed no difference in the rate of androgen synthesis from DHA between the two systems.
- 6) The conversion of DHA to estriol is higher in the foetus-placenta system (about 2.5 times that in the mother-placenta system).
- 7) The conversion percentage of 16-epi-estriol, estradiol and estrone is higher in the mother-placenta system.
- 8) There is no significant difference in the fraction percentage of androgen between the two systems.