胎児血小板機能に及ぼす PGI₂ 様物質の意義について

松本 隆史* 紀平 正幸* 伊東 正純* 杉山 陽一*
出口 克己** 伊藤 質** 白川 茂**

Effects of PGI₂-like substance on fetal platelet function

Takafumi MATSUMOTO*, Masayuki KIHARA*, Masazumi ITO*,
Youichi SUGIYAMA*, Katsumi DEGUCHI**,
Tadasu ITO** and Shigeru SHIRAKAWA**

Key words : prostacyclin (PGI₂), cyclic AMP, platelet
function, fetoplacental circulation,
intrauterine growth retardation

Prostacyclin (PGI₂), the major active metabolite of arachidonic acid in the vascular endothelium, is characterized by antiaggregatory and vasodilator properties. In this report, the significance of PGI₂ on fetal platelets was studied. Platelet aggregation induced by ADP, collagen, adrenalin were found to be augmented in maternal blood but suppressed in the umbilical cord blood.

Plasma β -thromboglobulin level is higher in maternal and umbilical cord blood, compared with control. Plasma 6-keto-PGF_{1 α} and TxB₂ values were significantly higher in umbilical cord blood than in maternal blood ($p < 0.05$). Plasma cyclic AMP in the umbilical cord blood was significantly ($p < 0.001$) higher than in maternal blood, but PDE activity showed no difference between mother and fetus.

A much larger amount of PGI₂-like substance was released from the umbilical cord artery and vein than from the intraplacental vein and chorionic tissue. But release of that was decreased from the umbilical cord artery (4.4 ± 2.7 nmoles/mg tissue/hour) and vein (2.9 ± 2.1) of pre-eclampsia complicated by IUGR.

These results indicate that various factors, such as PGI₂, TxA₂ and cyclic nucleotides, may co-exist in high levels in fetus and the balance is needed for the maintenance of physical interaction between platelet and vascular endothelium in the fetal blood vessels.

Especially PGI₂ may play an important role in this balance and in the regulation of fetoplacental circulation.

---

* 三重大学医学部産婦人科 [〒514 津市江戸橋 2-174], Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan.

** 同 第二内科, Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu, Japan.

Fig. 1 Maximum rates of platelet aggregation in cord blood.

はじめに

胎児、胎盤の微循環領域では、血管分布はきわめて豊富であり、通常、血液流動は、恒常的に維持されている。しかし、妊娠中毒症など母体合併症をとまなう病的状況下では、血管病変にもとづく血流障害を惹起して、しばしば、胎児発育を阻害する方向に傾く可能性のあることが指摘されている。また、血管障害の発症、進展に血小板が関与し、血小板機能発現は、凝集促進作用を有する thromboxane A_2 (TxA_2) や凝集抑制作用と血管平滑筋弛緩作用を有する prostacyclin (PGI_2)¹⁾ により左右される。私どもは、胎児発育環境における cyclic nucleotides 代謝の役割、意義についての研究を進めているが、今回、臍帯血管あるいは母体・胎児血においてこの代謝と密接な関係にある TxA_2 , PGI_2 とその代謝物などを測定し、これらと血小板凝集との関連性、さらに胎児血の特徴の解明を試みた。

I. 実験材料および方法

分娩時に得られた母体肘静脈血、臍帯静脈血、および臍帯血管、胎盤内血管、胎盤絨毛組織、一部非妊婦肘静脈血を対象とした。

血小板凝集能は、ADP (終濃度 2×10^{-6} , 6.7×10^{-7} M), collagen ($1 \mu\text{g/ml}$), adrenalin (9×10^{-3} M), ristocetin (1mg/ml) による血小板の最大凝集率を Sienco aggregation meter により求めた。 PGI_2 様物質の活性は、Okuma らの方法²⁾ に準じた。臍帯血管、胎盤内血管、絨毛組織から緩衝液中に放出される PGI_2 様活性力価はヒト血小板 collagen 凝集に対する抑制率と種々な概知濃度の PGI_2 (標準物質) のそれと比較することにより算出した。血液粘度は、EL 型回転粘度計 (東京計器、ずり速度 370 sec^{-1})、fibrinogen 値は thrombin-time 法、Ht 値は毛細管遠沈法、により測定した。また、血漿中 c-AMP, c-GMP および血漿中 6-keto- $PGF_{1\alpha}$, TxB_2 , β -TG は radiomunoassay 法にて、血清中 phosphodiesterase (PDE) 活性は、 ^3H -c-AMP, ^3H -c-GMP を基質とする Hidaka ら³⁾ の two-step 法に準じて測定した。

II. 実験成績

血小板凝集能は、母体血では ADP 58.7 ± 19.3 , collagen 70.0 ± 10.4 , adrenalin 64.7 ± 10.0 , ristocetin 75.2 ± 12.4 (%) と対照群に比して亢進するも、臍帯血では、ADP 19.1 ± 9.1 , collagen 29.6 ± 26.3 , adrenalin 9.3 ± 10.0 (%)

Table 1 Comparison of various blood parameter between maternal and umbilical cord blood

	Control	Maternal blood	Umbilical cord blood
Blood viscosity (cP)	3.36±0.08 (n=19)	3.51±0.07 (n=17)	3.77±0.15* (n=17)
Ht. (%)	41.8±0.9 (n=19)	39.5±0.9 (n=17)	50.5±1.4* (n=17)
Fibrinogen (mg/ml)	228.7±9.0 (n=20)	321.6±26.9* (n=5)	154.4±12.1* (n=5)
β -TG. (ng/ml) (n=15)	31.5±3.7	97.6±9.3	80.3±7.4
6-keto-PGF _{1α} (n=10) (pmol/ml)	294.2±10.4	267.0±47.5	407.4±34.3*
TXB ₂ (n=10) (pmol/ml)	74.4±9.2	87.0±9.1	141.6±53.7*
c-AMP (pmol/ml)	11.5±1.7 (n=13)	17.5±3.9** (n=13)	74.1±9.1*** (n=25)
c-GMP (pmol/ml)	2.9±0.7 (n=13)	5.6±1.6** (n=13)	9.9±0.8*** (n=25)
c-APDE (pmol/min/ml)	1.01±0.12 (n=12)	1.47±0.24* (n=7)	1.81±0.20* (n=22)
c-GPDE (pmol/min/ml)	1.69±0.12 (n=12)	3.74±0.24** (n=7)	3.35±0.34** (n=22)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ in comparison with control (mean±SEM)

と母体血のそれらに比し有意 ($p < 0.001$) に低値を示した (図 1). また, 血漿 β -TG 値は, 母体血, 臍帯血とも対照群に比して高値傾向を示した (表 1). 一方, 妊娠後期における臍帯血管からの PGI₂ 様活性は, 動脈 16.1±8.4, 静脈 12.6±6.2 (nmoles/mg dry tissue/h) であり, 絨毛組織や胎盤内血管における値と比較して著しく高値を示した (図 2). また, IUGR (子宮内胎児発育遅延) をともなった妊娠中毒症妊婦の臍帯血管では, 動脈 4.4±2.7, 静脈 2.9±2.1 (nmoles/mg dry tissue/h) と PGI₂ 様物質の放出低下が認められた (表 1).

III. 考 案

胎児血では生理的状态においても Ht. 値上昇など hyperviscosity state にあり, かつ TxB₂ 高値, 血漿 β -TG 値上昇など血小板活性状態にあることが示唆され, その結果血小板機能低下を示すものとも推察された. 一方では, c-AMP 値, c-GMP 値の上昇, PDE 活性の存在, PGI₂ の代謝産物 6-keto-PGF_{1 α} の著増を示した. さらに, 臍帯血管は強力な PGI₂ 様活性の放出能を有することも認められた. これら成績から胎児血では血小板機能が抑制状態に保たれている

ことが示唆された.

以上のごとく, 胎児血は, hyperviscosity や血小板機能により示される向血栓傾向を亢進する諸因子と, それを抑制する諸因子とが母体血よりも高水準状態で共存し, かつ balance を保持しているものと推察される.

一方, 妊娠中毒症や胎盤機能不全時には, IUGR や胎児死亡をともなうことが臨床的に知られているが, この際の臍帯血管の PGI₂ 様活性の放出は, Stuart ら⁴⁾ の報告と同様に低下していた. したがって, このような病態下では前記の balance の破綻の結果, 胎児血流障害を招来するものと考えられる.

結 語

胎児血では, 血小板機能により示される向血栓傾向を亢進する TxA₂ などの因子と, これを阻止する cyclic nucleotide, PGI₂ などの因子とが母体血よりも高水準状態で共存し, かつ両者が balance を維持していることを特徴とすると考えられる. IUGR や胎児死亡をもたらす妊娠中毒症や胎盤機能不全における, 臍帯血管からの PGI₂ 様活性放出低下は, 上記 balance の破綻を導くものではないかと考えられる. したが

Fig. 2 Prostacyclin-activity in fetal vascular tissues (cord and placenta)

って、この balance の維持には PGI_2 様物質の関与が必要とされ、これが胎児・胎盤循環系に重要な意義を有することが示唆された。

文 献

- 1) Moncada, S., et al. : An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, **263** ; 663~665, 1976.
- 2) Okuma, M., et al. : Production of prostacyclin-like substance in stroke-prone and stroke-resistant spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins*, **17** ; 1~7, 1979.
- 3) Hidaka, H., et al. : A new assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase ; its application to human serum. *Biochem. Med.*, **10** ; 301~311, 1974.
- 4) Stuart, M. J., et al. : Decreased prostacyclin production : a characteristic of chronic placental insufficiency syndromes. *Lancet*, **2** ; 1126~1128, 1981.