母体と胎児血清中のリポ蛋白量及び、リポ蛋白コレステロール量の著しい差について

韓国ソウル大学校医科大学大学生化学教室 (主任 李基寧教授)

崔 允 洙
Yoon-Su Choi

Chauffard 等¹⁾ 及び Neuman & Herrmann²⁾ は、初めて妊娠時における血清コレステロールの増加を報じ、其後 Boyd³⁾ は妊娠中血清のコレステロールの増加のみならず、中性脂肪、及び磷脂質の増加が著しいのを認め、血清の磷脂質とコレステロールの増加は、中性脂肪の増加について二次的に起きる変化であると考へた。また Boyd³⁾ は赤血球の脂肪含量には何等の変化も起らない事を確認した。それ以来もつぱら血清乃至血漿に關心の集中する所となり、同様の觀察が相次いで發表された⁴⁻¹²⁾。また De Alvarez 等¹⁰⁾ に依れば、妊娠初期に於てはいつれの血清脂質殘分も、統計的に有意義な増加を見せないが、その末期に至つては上昇を示し、分娩後 6 週におよんで初めて正常値に復歸すると述べている。

要するに多くの研究者の結論は、皆その軌を一にしている。特に Scandrett¹¹⁾ は、このような血清脂質の増加は 3rd trimester の初めに最高に達する事を示し、又血清蛋白の濃度も殆んど同様な変化を見せる事を報告した Lagercrantz¹³⁾ の実験結果と合せて考へて見ると興味深い。Lagercrantz に依れば、血清蛋白の変化は 3rd trimester の末期に至つて最も著しく、アルブミンと γ -グロブリンは減少し、 α -、 β -グロブリン、及びフィブリノーゲンは増加するという。

血清脂質は大部分、蛋白質特に α -、及び β -グロブリン等に結合して、 α -、 β -リポ蛋白を形成する。Anderson & Keys¹⁴⁾ は血清 β -リポ蛋白の濃度と血清コレステロールとは、緊密な關係がある事を發表した。其後つゞいて超遠沈に依る血清リポ蛋白の分離定量が報告され、Sf 10~20 のリポ蛋白が atherosclerosis 患者に於いて著しく増加する事が Gofman 等¹⁵⁾ に依り明らかになり、リポ蛋白への關心が次第に高くなつた。Gofman 等は atherosclerosis 乃至 Coronary heart disease の病因とリポ蛋白との有機的關係を論じている。この分野の研究は引続き多くの人に依つてなされている。

さて超遠沈に依る血清リポ蛋白の分離定量は、その施設費の高まるのと高度の技術を要する点、普通の研究室では簡単にまねられない。然し濾紙又は澱粉 zone-電気泳動法のような比較的簡単な方法で、血清リポ蛋白及びリポ蛋白コレステロールの分離定量が可能になつてから、これを利用する研究が盛んになつた。又、dextran sulfate、又は heparin 等により、易く血清 β -リポ蛋白の分離定量が出来るようになり、此方面の研究は非常に活気を帯びてきた。

Russ 等¹⁶⁾ は Cohn 分割法に依り、分娩に際してその母体及び臍帶血のリポ蛋白コレステロールと磷脂質含量を定量した。又時を同じくして Rafstedt & Swahn¹⁷⁾ は 50 例の新生児につき血清リポ蛋白脂質について發表している。

最近、特に血清リポ蛋白の全妊娠期間中に於ける変化を觀察した報告は多い^{10, 12, 18-21)}。そのうち Smith¹²⁾ と Brown 等²¹⁾ は、母体とその胎児臍帶血についてリポ蛋白量の比較を試みているが、血清中の他の成分をリポ蛋白と共に詳しく広範囲に比較觀察した報告は余り見当たらない。

著者は、当教室の多数に上る母体、胎児間の比較研究^{22, 22', 23, 23', 24)} の一部として、本篇に於いて、先づ β -リポ蛋白及び、 α -、 β -リポ蛋白コレステロールの血清含量を、母体とその胎児に於いて比較觀察し、面白い結果を得てこゝに發表する。

実験材料

本実験は、産婦及びその胎児の血清リポ蛋白量を比較するのが主要な目的であるゆゑ、分娩直後の母体とその胎児を対象にし、非妊正常婦人を対照とした。

前者 (母体・胎児群) は総数 91 組であり、この中同一材料で α -、 β -リポ蛋白コレステロールをも併せ分析したのは 18 例である。後者 (対照群) は、 β -リポ蛋白のみを分析したもので、総数 148 例である。

母体からは分娩直後に、対照群からは早期空腹時に肘静脈から採血し、胎児からは分娩直後臍帶静脈血を

採取した。各群より採取した血液は、室温で凝固をまち、血清を遠心分離し、直ちに分析に供した。

以上の各群は皆臨床的に異常を認めず、特に母体は妊娠期間中並びに分娩時に臨床的合併症の見られなかった正常妊娠、正常分娩であり、胎児も皆分娩に際し何等の異常を認めない正常胎児である。

実験方法

I. 血清 β -リポ蛋白定量法

従来血清リポ蛋白は、塩析法により分離した Marchouef^(22~27)を始めとして、Cohnの分割法⁽²⁸⁾、あるいは Jones⁽²⁹⁾、Gofman⁽³⁰⁾等による超遠心分離法があり、近年濾紙電気泳動法で分離を試みた報告例は非常に多い。

上記の各方法は、 β -リポ蛋白の定量法として各々長短があるが、最近フランスの Burstein 等⁽³¹⁾が報告した方法、即ち血清 β -リポ蛋白が CaCl_2 の存在の下に heparin で選択的に、しかも定量的に沈澱するのを利用した Burstein-Samaile 法⁽³¹⁾を著者が追試し、優秀で簡便な方法である事を確認し、この微量定量法にならつて分析を行つた。

即ち、血清 0.2 ml に 0.025 M CaCl_2 2 ml を加え良く混合し、波長 700 m μ で Coleman (Jr.) Spectrophotometer を用いて Optical Density (O.D.) を測定した後、1% heparin 液 Nutritional Biochem. Corp. 製 0.04 ml を更に加え、良く混合してから 4~5 分間放置した後、再びその O.D. を測定した。此の O.D. の両測定値の差に Burstein 等が Coleman (Jr.) Spectrophotometer を使つて定めた係数 0.228 を乗じて β -リポ蛋白量を算出し、又同様に Burstein にならつて、係数 0.18 及び 0.048 をかけて β -リポ蛋白内の結合蛋白質及び結合脂質の量をそれぞれ算出した。係数は、当教室で追試してそのまゝ使用してよいことを確認した。

II. α -, β -リポ蛋白コレステロール定量法

Moinat⁽³²⁾ 及び Jencks 等⁽³³⁾は、濾紙電気泳動法により血清リポ蛋白を分離し、これに Sudan Black B 染色を施し、Spinco analytrol を利用してその定量を試みており、Kanabrocki⁽³⁴⁾、McDonald 等⁽³⁵⁾は、血清を予め Sudan Black B で pre-staining しておき、濾紙電気泳動法にて分離した。これを著者は、濾紙電気泳動法と化学的定量法を兼用した Nury 等⁽³⁶⁾の定量法に若干改良を加えて、血清リポ蛋白コレステロールを分離定量した。この Nury の定量法は、Bloomberg⁽³⁴⁾、Brown 等⁽³⁸⁾の分析法を改良したものである。

即ち、血清 0.2 ml を濾紙 Whatman 3 MM に spot し、後述の如く電気泳動法を実施した後、濾紙片の一部を Sudan Black B で染色して reference strip とした。非染色の定量用 strip より各々 α -, β -リポ蛋白部を切り取つて、此等の濾紙片に CHCl_3 - CH_3OH 混合溶媒を加えて加熱抽出した後、抽出液に FeCl_3 - H_2SO_4 試薬を加え呈色させ、血清リポ蛋白コレステロールを比色定量した。

A. 試薬

1. Barbitol 緩衝液: Veronal 1.84 gm, Veronal-Na 10.3 gm を蒸留水に溶解して 1 l 溶液を作つた。pH 8.6, $\mu=0.005$ 。

2. 染色溶液

(a) 血清脂質染色用: 60% アルコール液に Sudan Black B (巴里 Kuhlman 製 Noir cérol B) 1 gm をとくして染色液を作つたが、その均質性を得るため加熱して、そのアルコール溶液を作つた後、冷却をまつて濾過して、その濾液を蓋付染色用バットに入れて使用した。然しこの染色液は 3 回以上は使用しないで、2, 3 日おきに新しく調製して使用した。

(b) 血清蛋白染色用: 2% 酢酸溶液 400 ml に bromphenol blue 0.2 gm をとくして HgCl_2 4.0 gm を加えた。これに、濃塩酸を徐々に滴下しながら良くまぜて、混合液が赤色から黄色になるまで継続した後、37% HCHO 45 ml を注加して作つた。この溶液も (a) 液と同じ条件の下に保存し、一週間以上経過すれば新調の上使用した。

3. 溶出溶媒

容量比 2:1 の CHCl_3 - CH_3OH 混合液を使用直前に調製した。特にクロロホルム、メタノールは市販特級品を再蒸溜精製した。

4. コレステロール呈色試薬: 化学分析用 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 1.0 gm を 10 ml の氷酢酸に溶解してこれを stock solution とし、毎使用時濃 H_2SO_4 (特級品) でこれを 100 倍に稀釈し working solution とした。

5. 標準コレステロール溶液: 精製した最純コレステロール 100.0 mg を氷酢酸に溶解して、濃度 1.0 mg/ml の溶液を作つてコレステロール定量の標準液とした。

尚上記の外の試薬も皆再蒸溜乃至再結晶を施して精製したものである。

B. 濾紙電気泳動

濾紙は Whatman 3 MM を使用し、電気泳動 Chamber は Grassman の水平型を使用した。7.0 $\times$ 29 cm

の size を有する濾紙片を水平位に保持し、Veronal 緩衝液を均一に spray した後次の如く spot した。

上記濾紙片の cathode 側に、中央線より 2.5 cm の間隔を置いて、両側に予め鉛筆でしるしをつけた 2 cm の線上に各々血清 20 μ l づゝ micropipette を用いて spot した。電気泳動終了後、濾紙片を縦に等分し、一方を reference strip (染色用) とし、他方を溶出容量用とした (第 1 図 C)。

第 1 図 濾紙電気泳動像並びに分析用各リポ蛋白部分割法

又染色用 strip は更に縦に二分して、一つは血清蛋白染色用 (第 1 図 A)、他方は血清脂質染色用 (第 1 図 B) とした。

電気泳動は 180 volt, 0.5 mA で 12~16 時間施行し、その終了後、濾紙片を Chamber から取出して、水平位にて温風で乾燥させ、濾紙片を縦に二分し、上記の如く一方を溶出定量用、他方を染色 reference 用として使用した。

C. 染色

A 片は bromphenol 青液で型の如く血清蛋白の染色を施し、B 片は Sudan Black B アルコール液内に 30~40 分間つけて染色し、更に 40% アルコール液で洗滌し、60°C 以上で乾燥した。

D. コレステロールの定量

上記溶出定量用の strip (第 1 図 C) を reference strip に合せて、その α_1 、 β -リポ蛋白各分割 (第 1 図) に相当する部分を完全に包むよう (幅 3 cm) 各々切り取り、又、濾紙の spotting 部より cathode 側の適当な所で同じ径のものを切り取つて control 用とした。

此等の切片は、各々試験管 (15×160 mm) に入れ約 4 ml の $\text{CHCl}_3 + \text{CH}_3\text{OH}$ の抽出溶媒を加え、75°C に於て 5~10 分間加熱抽出し、抽出液を注意して定量的に他の試験管に移し、沸石の小片を入れ 75°C の水浴中で溶媒を完全蒸発させた。

此等のリポ蛋白コレステロール残渣に氷酢酸 1 ml を加えて溶解させ、又、Standard 用としてコレステロ

ール標準液 0.02 ml 及び氷酢酸 0.98 ml を入れた試験管を準備して、此等に各々 0.65 ml の呈色試薬を徐々に加え、56±1°C, 20~23 分間加熱した後、冷却をまつて 560 m μ のフィルターを使つて Lumetron 光電比色計を用い比色定量した。

尚、以上の定量は同じ試料に対し duplicate 又は triplicate に施行した。

実験結果

I. 対照群血清 β -リポ蛋白

20~30 才の健康な非妊婦 148 例についてしらべた血清 β -リポ蛋白並びにその結合成分である蛋白及び脂質の含量は、第 1, 2 表の通りである。

即ち、血清リポ蛋白は 267.8±94.4 mg% で、その正常変動域は大体 170~360 mg% に当る。第 2 図に於て見るが如く、148 例中の 86 例、即ち、約 61% が 200~300 mg% に分布している。よつて、過半数が 200~300 mg% を占めると云える。

此の血清 β -リポ蛋白中の結合蛋白成分は β -リポ蛋白の 87% を占めるもので、223.7±71.4 mg% (162.3~305.1 mg%) である。血清 β -リポ蛋白中の結合脂

第 2 図 対照群 (非妊婦) の血清 β -リポ蛋白量のヒストグラム

第 1 表 正常非妊婦 (148 例) の血清 β -リポ蛋白及びその結合蛋白、結合脂質の含有量の比較表

	平均値 (mg%)	S.D.
血清 β -リポ蛋白	267.8	±94.4
同 結 合 蛋白	223.7	±71.4
同 結 合 脂 質	48.4	±15.8

第2表 正常非妊婦(148例)の血清リボ蛋白量

血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%	血清 No.	リボ蛋白量 mg%
1	395.0	23	171.0	45	319.2	67	216.6	89	319.2	111	399.6	133	307.8
2	136.8	24	136.8	46	262.2	68	216.6	90	191.2	112	257.8	134	342.0
3	296.8	25	200.6	47	320.6	69	182.4	91	307.8	113	262.2	135	307.8
4	296.4	26	214.0	48	228.0	70	216.6	92	478.8	114	387.4	136	319.2
5	262.2	27	125.6	49	171.0	71	262.2	93	319.2	115	307.8	137	330.2
6	228.0	28	171.0	50	228.0	72	307.8	94	250.8	116	177.8	138	216.6
7	125.4	29	136.8	51	273.1	73	258.0	95	191.2	117	257.6	139	273.6
8	228.0	30	202.6	52	296.4	74	273.6	96	205.2	118	182.4	140	335.6
9	273.6	31	159.6	53	296.4	75	125.4	97	387.6	119	262.2	141	310.4
10	273.6	32	273.6	54	262.2	76	216.6	98	399.0	120	216.6	142	326.0
11	159.6	33	387.6	55	262.2	77	239.4	99	285.0	121	228.0	143	239.4
12	273.6	34	239.4	56	307.8	78	228.0	100	363.0	122	330.6	144	307.8
13	148.6	35	228.0	57	364.8	79	114.0	101	382.0	123	296.4	145	212.0
14	159.6	36	364.8	58	262.2	80	285.0	102	396.6	124	421.8	146	307.8
15	171.0	37	273.6	59	228.0	81	250.8	103	301.6	125	353.4	147	314.6
16	228.0	38	216.6	60	171.0	82	228.0	104	353.4	126	148.2	148	296.4
17	273.6	39	262.2	61	250.8	83	285.0	105	239.4	127	273.6		
18	262.2	40	319.2	62	570.0	84	262.2	106	228.0	128	232.8		
19	373.0	41	262.2	63	250.8	85	253.4	107	319.2	129	296.4		
20	171.0	42	296.4	64	159.6	86	239.4	108	362.0	130	319.2		
21	216.6	43	263.0	65	250.8	87	342.0	109	422.0	131	273.6		
22	239.4	44	319.0	66	239.4	88	319.2	110	433.2	132	210.4		

質は $48.4 \pm 15.8 \text{ mg\%}$ ($32.6 \sim 64.2 \text{ mg\%}$) である。

II. 母体, 胎児群

A. 血清 β -リボ蛋白の含量関係

91組の母体, 胎児群の実験成績は, 第3, 4表に示す通りである。

先づ, β -リボ蛋白量を比較すれば, 母体の $516.7 \pm 99.2 \text{ mg\%}$ ($417.5 \sim 615.9 \text{ mg\%}$) に対し, 胎児はわづかに $125.3 \pm 28.1 \text{ mg\%}$ であつて, 前者は実に後者の4.12倍に当る。第3図の scattering diagram が示す

第3表 母体, 胎児群に於ける血清 β -リボ蛋白及びその結合蛋白, 結合脂質含有量の比較表

	母 体		胎 児	
	平均値 mg%	S.D.	平均値 mg%	S.D.
血清 β -リボ蛋白	516.7	± 99.2	125.3	± 28.1
同 結 合 蛋 白	427.5	± 83.7	102.6	± 25.0
同 結 合 脂 質	94.7	± 19.0	22.5	± 4.1

母体/胎児=4.1

第4表 母体, 胎児血清中のリボ蛋白量の比較

血清 No.	母 体 mg%	胎 児 mg%	血清 No.	母 体 mg%	胎 児 mg%	血清 No.	母 体 mg%	胎 児 mg%	血清 No.	母 体 mg%	胎 児 mg%
1	433.2	114.0	24	561.1	107.1	47	605.6	136.8	70	547.0	171.0
2	456.0	114.0	25	478.8	145.9	48	582.8	205.2	71	474.0	114.0
3	647.5	99.8	26	568.4	136.8	49	501.6	114.0	72	458.0	103.0
4	592.8	114.0	27	668.8	170.4	50	775.2	182.4	73	543.0	114.0

5	524.4	102.6	28	661.2	114.0	51	661.2	125.4	74	503.0	114.0
6	387.6	91.2	29	741.0	116.0	52	649.8	68.4	75	718.2	166.0
7	800.6	170.2	30	410.4	79.81	53	649.8	136.8	76	374.0	103.0
8	684.0	114.0	31	467.4	148.2	54	456.0	171.0	77	511.6	144.0
9	581.4	148.2	32	524.4	148.2	55	490.0	114.0	78	319.0	132.0
10	433.2	102.6	33	559.0	125.4	56	706.8	159.6	79	450.0	143.0
11	741.0	114.0	34	478.8	186.9	57	501.8	159.6	80	576.0	170.0
12	661.2	91.2	35	775.2	148.2	58	378.2	91.2	81	512.8	103.0
13	433.2	136.8	36	638.4	91.2	59	570.0	159.6	82	329.8	102.0
14	349.3	114.0	37	467.4	114.2	60	592.8	171.0	83	353.4	136.8
15	584.0	114.0	38	535.8	148.2	61	474.2	81.2	84	364.8	91.2
16	581.4	170.4	39	681.4	102.6	62	558.6	114.0	85	718.0	131.2
17	501.6	114.0	40	508.4	142.0	63	456.0	81.2	86	558.6	136.0
18	581.4	182.4	41	570.0	159.6	64	456.0	119.0	87	449.0	108.2
19	501.6	114.0	42	706.8	159.6	65	353.4	81.4	88	434.6	78.9
20	581.4	114.0	43	444.6	169.6	66	462.0	91.8	89	456.0	98.0
21	642.4	136.8	44	524.4	159.6	67	408.6	116.8	90	638.4	50.1
22	478.8	116.2	45	421.8	136.8	68	467.0	112.9	91	516.7	125.3
23	508.8	108.6	46	524.4	125.4	69	502.0	137.0

第3図 母体、胎児間の血清 β -リポ蛋白量の
Scattering diagram

如く、母体の血清 β -リポ蛋白は、例外なく胎児より遙かに多い事が分る。

血清 β -リポ蛋白中の結合蛋白成分は、母体の $427.5 \pm 83.7 \text{ mg}\%$ ($343.8 \sim 511.2 \text{ mg}\%$) に対し、胎児は $102.6 \pm 25.0 \text{ mg}\%$ ($77.6 \sim 127.6 \text{ mg}\%$) である。

又、血清 β -リポ蛋白中の結合脂質成分は、母体が $94.7 \pm 19.0 \text{ mg}\%$ ($75.7 \sim 113.7 \text{ mg}\%$) で、胎児が $22.5 \pm 4.1 \text{ mg}\%$ である。

以上の母体、胎児群を、正常対照群と比較すれば、第4図の如くである。即ち血清 β -リポ蛋白量は、母体側が普通人の略々2倍に近く、胎児側はその半分に満たない。

B. 血清の α -リポ蛋白
コレステロール、及び β -リ
ポ蛋白コレステロールと β
リポ蛋白との相互関係

母体、胎児群18組につき、
同一血清の α 、 β -リポ蛋白

第4図 母体、胎児及び対
照の血清 β -リポ蛋白
の量的関係

コレステロール, 及び β -リポ蛋白を同時に分析定量して, その結果を第5表に総括した。

第5表 母体, 胎児間の血清中の α , β -リポ蛋白コレステロール並びに β -リポ蛋白量の比較表

対血清番号	産母年令	母 体 血 清							胎 児 血 清						
		リポ蛋白コレステロール				β -リポ蛋白			リポ蛋白コレステロール				β -リポ蛋白		
		α	β	$\alpha+\beta$	β/α	β -リポ蛋白	結 合 蛋 白	結 合 脂 質	α	β	$\alpha+\beta$	β/α	β -リポ蛋白	結 合 蛋 白	結 合 脂 質
1	24	11.2	131.0	142.2	11.7	456.0	373.9	82.1	11.2	33.6	44.8	3.0	171.0	140.2	30.8
2	24	15.0	150.0	165.0	10.0	490.0	401.8	88.2	11.2	45.0	56.2	4.0	114.0	93.5	20.5
3	23	16.2	135.0	151.2	8.3	706.0	579.6	127.2	11.2	75.0	86.2	6.7	159.6	130.9	28.7
4	23	22.4	75.0	97.4	3.3	501.8	411.5	90.3	12.7	48.6	61.3	3.8	159.6	130.9	28.7
5	24	72.0	196.0	268.0	2.7	592.8	486.0	106.8	48.0	72.0	120.0	1.5	171.0	140.2	30.8
6	25	42.0	156.0	198.0	3.7	353.4	289.7	63.7	12.0	30.0	42.0	2.5	81.4	66.7	14.7
7	28	66.0	186.0	252.0	2.8	462.0	378.8	83.2	24.0	42.0	66.0	1.7	91.8	75.2	16.6
8	41	48.0	178.0	226.0	3.7	408.0	332.9	95.1	24.0	48.0	72.0	2.0	116.8	95.7	21.1
9	32	42.6	191.3	213.9	4.5	511.6	420.5	91.1	74.9	42.9	71.8	0.6	144.0	118.0	26.0
10	19	41.3	164.3	145.6	4.0	319.0	261.5	57.5	14.4	38.4	52.8	2.7	132.0	108.2	23.8
11	31	60.0	140.0	200.0	2.3	450.0	369.0	81.0	24.4	48.3	71.2	2.0	143.0	117.2	25.8
12	26	42.6	193.5	216.1	4.5	576.0	472.3	102.7	24.4	51.3	75.7	2.1	170.0	139.4	30.6
13	22	60.0	173.0	233.0	2.9	512.8	420.4	92.4	19.5	37.5	50.1	1.9	103.0	84.4	14.6
14	40	30.0	139.8	169.0	4.7	329.8	270.4	59.4	9.5	37.8	47.3	4.0	102.0	83.6	18.4
15	28	60.0	150.0	110.0	2.5	364.8	299.1	65.7	30.0	45.0	75.0	1.5	91.2	74.7	16.5
16	26	75.0	135.0	210.0	1.8	434.6	356.3	78.3	15.0	48.0	63.0	3.2	78.9	64.5	14.4
17	28	60.0	180.0	240.0	3.0	456.0	373.9	82.1	18.0	45.0	63.0	2.5	98.0	80.3	17.7
18	32	62.5	195.0	257.5	4.4	638.4	523.4	115.0	45.0	75.0	120.0	1.7	50.1	41.0	9.1
平均 値		44.5	151.5	195.7	4.5	531.2	428.2	86.7	20.5	44.7	68.2	2.6	124.4	99.4	21.0
S.D.		± 20.7	28.9	48.2	0.64				± 11.5	28.9	22.4	0.23			

(1) 血清 α -リポ蛋白コレステロールについて

血清 α -リポ蛋白コレステロールは, 母体では $44.5 \pm 20.7 \text{ mg\%}$ ($23.8 \sim 65.2 \text{ mg\%}$), 胎児では $20.5 \pm 11.5 \text{ mg\%}$ ($9.0 \sim 32.0 \text{ mg\%}$) である。すなはち母体値が胎児に比し2倍以上に及んでいる。

母体の血清 α -リポ蛋白 コレステロール 値が例外なく胎児のそれより大きい事は, 第5図の如き 45° 線 scattering diagram を見れば一層明らかである。

(2) 血清 β -リポ蛋白コレステロールについて

母体の血清 β -リポ蛋白コレステロール含量は $151.5 \pm 28.9 \text{ mg\%}$ ($122.6 \sim 180.4 \text{ mg\%}$) であり, 一方胎児のそれは $44.7 \pm 28.9 \text{ mg\%}$ ($15.8 \sim 73.6 \text{ mg\%}$) で, 母体は胎児の約3.5倍にも達する。

これらの結果は当教室申等⁶¹⁾の研究を更に裏書きするものである。一方母体, 胎児間の血清 β/α リポ蛋白

コレステロールの比率を求めて見ると, 母体側が 4.5 ± 0.64 で, 胎児側が 2.6 ± 0.23 である。この差は, それ等の絶対量の差異の大なるのに比べれば, 微たるものである。

母体, 胎児間の血清 β -リポ蛋白 コレステロール 量の差異は, 第6図の如き 45° 線 scattering diagram を見れば一層明らかである。

(3) 血清総コレステロール ($\alpha+\beta$ リポ蛋白コレステロール) について

血清総コレステロールは, 母体が $195.7 \pm 48.2 \text{ mg\%}$ ($147.5 \sim 243.9 \text{ mg\%}$), 胎児が $68.2 \pm 22.4 \text{ mg\%}$ ($45.8 \sim 90.6 \text{ mg\%}$) であつて, 母体が胎児に比べて, 実にその2.8倍以上にも達している (第7図)。又, 韓国人正常総コレステロール値 ($134.8 \text{ mg\%}$)^{59, 60)} に比べると, 胎児はその約 $1/2$, 母体はそのおよそ 1.5 倍にあた

第5図 母体、胎児間の血清 α -リポ蛋白コレステロール量の 45° 線 Scattering diagram

第7図 母体、胎児間の血清総コレステロール量の 45° 線 Scattering diagram

第6図 母体、胎児間の血清 β -リポ蛋白コレステロール量の 45° 線 Scattering diagram

第8図 母体、胎児間の血清 α -、 β -リポ蛋白コレステロール並びに総コレステロール量の比較

つている。

母体、胎児の血清 α -、及び β -リポ蛋白コレステロール量、並びに血清総コレステロール量を比較したものを第8図に総括した。

考 察

血清 β -リポ蛋白が、分娩時に至つて、非妊娠時の対照値である 267.8 mg% から 516.7 mg% に激増している事実は、胎児のその 125.3 mg% という非常

な抵値と相俟つて、実に注目すべき現象である。

かゝる著者の結果は、最近の文献^{5,7,10,12,16,21)}と一致している所である。即ち、Brown 等²¹⁾は β -リポ蛋白結合脂質が、母体と胎児に於て、各々 847 ± 176 , 224 ± 61 mg% であると発表した。Smith 等¹²⁾も妊娠の first trimester から third trimester までに 65.0% から 81.6% に増加したことを報告している。

特に β -リポ蛋白が、濾紙電気泳動像に於て β -グロブリンと大体同じ位置にあり、しかも β -グロブリンと類似した性質をもつ故³⁹⁾、その行動も β -グロブリン

ンと似ているかも知れない。即ち, Lagercrantz¹³⁾ と Langman 等⁴⁰⁾ は, 正常妊娠に於いて, 血清総蛋白並びにアルブミン, γ -グロブリンは低下するが, α -, β -グロブリンは増加することを観察している。妊娠 first trimester から分娩時に至る迄, β -グロブリンも 17% から 27.1% に増加し, α -グロブリンもやはり 4.7% から 5.9% に上昇するという¹²⁾。

その構造が血清グロブリンと異なるとしても, 行動が似ているリポ蛋白である故³⁹⁾, 血清 β -グロブリン上昇により, β -リポ蛋白の増加も考えられる。

Chanutin & Gjessing⁴¹⁾は, traumatic injury 又は nitrogen mustard injection に依り組織破壊をおこしたイヌの血清に於ては, アルブミンが減少しているのに反し, グロブリンが増加しているのを観察した。Macy⁴²⁾が主張しているが如く, 分娩がもたらす traumatic injury, 或いは, 分娩に伴う過激な子宮運動が此れと同様な効果を現わしてアルブミンを減少させ, 又グロブリンを増加させる一方, β -リポ蛋白の劇的増加をもたらすとは考えられない。

血清 リポ蛋白の上昇は, 血清 コレステロールの増加並びに血清総脂質, リピド燐の増加⁴³⁾と殆んど平行している。

Anderson & Key⁴⁴⁾は, 血清 β -リポ蛋白コレステロール (著者同様濾紙電気泳動法にて分離) が, 血清総コレステロールの 81% に達しているという。著者の場合は, 妊婦に於いて, 総コレステロール 195.7 mg% に対し, β -リポ蛋白コレステロールが 151.5 mg% である故, 約 77% に相当することになる。妊娠時に血清コレステロールの増加を来す故, β -リポ蛋白含量の増加を来すのは当然である。Russ 等¹⁶⁾も報告している如く, 分娩時に於いて, α -リポ蛋白に結合しているコレステロール及びリピド燐は, 減少するが, β -リポ蛋白に結合しているものは増加しているという。

さて, 母体, 胎児の此等血清脂質の ratio (母体/胎児) について考えて見ると, β -リポ蛋白が約 4, α リポ蛋白コレステロールが 2, β リポ蛋白コレステロールが 3.5, 総コレステロールが 1.5 になつてゐる。即ち, 母体の方が皆ずつと高い含量を示しているのである。かかる物質の母体胎児間の大きな差異を, 分子量とその形態の差をもつて説明しようとする人もある。要するに, 高分子物質は低分子物質よりも placenta をたやすく通過出来ない, 或いは物質によつては全然通過出来ぬかも知れない。実際の所, β -リポ蛋白は体蛋

白中分子量の非常に大きい方で 1,300,000 位あるという。 β/α リポ蛋白コレステロール比が, 母体と胎児が異つてゐるのは, 母体より胎盤を通過し得ない物質に対して, 体内合成をよぎなくされている胎児自身の蛋白合成の特殊なパターンのためだと思われる。Dancis, Braverman & Lind 等⁴⁵⁾の研究が示す如く, 胎児の肝が, Gestation 後 4 ヶ月ですでに血清蛋白を合成するとすれば, 胎児のリポ蛋白合成もされる筈である。しかし, 血清蛋白は大部分母体から供給を受けるのである。さて胎児のリポ蛋白が, 母体のそれより少なる事は, 母体からの placental transfer が行われないか, 或いは行われても少なるを意味するかも知れない。

又, 血清の中性脂肪とコレステロールの大半が β -リポ蛋白に結合している故, 巨大分子である β -リポ蛋白の placental transfer が容易でないことも, 胎児側血清の低コレステロール値の招来に一役かつてゐるかも知れない。 α -リポ蛋白コレステロールも, 母体より胎児が低いのはやはりこのためであろう。又, 著者の実験結果が示す如く, 此等各分割のコレステロールの増減は, β -リポ蛋白増減と一致している (第 3, 4 表) 事実を見ても明らかである。併し, 母体がどれだけ胎児の蛋白合成に影響を与えるかは, 本研究では明らかでない。

以上の考察は, 血清 γ -グロブリンにもあてはまる。即ち, 生後 3 ヶ月以内には胎児は γ -グロブリンを合成し得ない⁴⁶⁾にもかゝらず, 胎児の血清にすでに γ -グロブリンが現われている^{12), 21)}のは, γ -グロブリンが胎盤を通過する証拠であろう。これは Liver cirrhosis の患者である母体について調べた Slater の研究⁴⁶⁾を見ても明らかである。即ち, この母親の 1.87 g% と云う γ -グロブリンの増加が, その儘胎児の血清 γ -グロブリン量に反映したと云うのである。然しこれと正反対な現象が agarumaglobulinemia の母親と, その胎児におきた事実を Good⁴⁷⁾が報告している。

故に, Brown 等²¹⁾の説を引用するまでもなく, 本研究でも明らかな如く, placenta が或る程度以上の高分子物質は通過し得ぬ一種の “Semipermeable membrane” であると言えるかも知れぬ。これは将来の研究を待たねば結論を下し得ない問題である。

血清コレステロールが dietary fat の種類 (polyunsaturated fatty acids 有無多寡等) により左右されるという報告も多いが, 妊娠中ホルモンの影響も無視する事は出来ない。

estrogen は、血清脂質特に磷脂質、コレステロール、 α -, β -リポ蛋白に対して影響を与えるという⁴⁸⁻⁵²⁾。近年 Adlersberg⁵³⁾に依れば、女性ホルモン estrogen は血清脂質を α -リポ蛋白の形で増加させるとされる。又、Eilert⁵⁴⁾は、estrogen を注射して婦人の血漿総リポドが増加するのを見ている。

Furman 等⁵⁵⁾も最近 estrogen の注射により α -リポ蛋白が増加し、 β -リポ蛋白に不規則な反応を示すことを報告しておる。

要するに、estrogen が血清リポ蛋白の増加を来たすのが重要な役割を演じていることは否定出来ない。

Adrenal cortex も又血清脂質に影響を及ぼす事が知られている。即ち、ACTH, Corticosteroid ホルモン等は、血清コレステロールの増加を来たすという^{56, 57)}。Gemzell⁵⁸⁾に依れば、血清 17-hydroxycorticosteroid が妊娠中に4倍も増加するという。何れにせよ妊娠中に Adrenal cortex の activity が倍加され、その結果、血清コレステロールも二次的な影響をうけて増加するのであろう。併し、どれだけ如何様に影響を与えるかは、今後の研究に待たねばならない。

結 論

対照群として正常非妊婦 148 例と、母体、胎児 91 組につき、 β -リポ蛋白と其の構成成分たる蛋白質、脂質を分析し特に此等母体・胎児 18 組に対しては同一血清を用いて濾紙電気泳動法と化学的分析方法とを兼用して、 α -, β -リポ蛋白コレステロールを同時に分析した結果、次の如き結論を得た。

1. β -リポ蛋白質とその結合蛋白、脂質は正常非妊婦の血清でそれぞれ $267.8 \pm 94.4 \text{ mg\%}$, $233.7 \pm 71.4 \text{ mg\%}$, $48.4 \pm 15.8 \text{ mg\%}$ である。

2. 母体に於ける β -リポ蛋白とその結合蛋白脂質は、それぞれ $516.7 \pm 99.2 \text{ mg\%}$, $427.5 \pm 83.7 \text{ mg\%}$, $94.7 \pm 19.0 \text{ mg\%}$ であり、胎児ではそれぞれ $125.3 \pm 28.1 \text{ mg\%}$, $102.6 \pm 25.0 \text{ mg\%}$, $22.5 \pm 4.1 \text{ mg\%}$ である。即ち母体値が胎児値の約4倍にも達している。

3. 血清総コレステロール ($\alpha + \beta$ リポ蛋白コレステロール)は、母体が $195.7 \pm 48.2 \text{ mg\%}$, 胎児が $68.2 \pm 22.4 \text{ mg\%}$ で、前者が后者の約3倍に達する。しかも韓国人の正常値に比して、母体値は約1.5倍に相当し、胎児値ははその1/2しかない。

4. 血清 α -リポ蛋白コレステロールは、母体・胎児の血清値が各々 $44.5 \pm 20.7 \text{ mg\%}$, $20.5 \pm 11.5 \text{ mg\%}$ であり、やはり母体値が胎児値の2倍以上大きい。

5. 血清 リポ蛋白コレステロールは、母体・胎児の

血清値がそれぞれ $151.5 \pm 28.9 \text{ mg\%}$, $44.7 \pm 28.9 \text{ mg\%}$ で、母体が胎児の約3.5倍位高い。

6. β/α -リポ蛋白コレステロールの比率は、母体が 4.5 ± 0.64 , 胎児が 2.6 ± 0.23 で差が大きくなり、前者は后者の1.7倍である。

7. β -リポ蛋白と、 α -, β -リポ蛋白コレステロールとは、産婦に於いては parallel に増加しており、胎児に於いても同様に parallel に減少してゐる。

8. β -リポ蛋白及び α -, β -リポ蛋白コレステロールの placental transfer の問題及びその他について若干考察を試みた。

(始終御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜った李基寧教授に篤くお礼申し上げる。)

文 献

- 1) Chauffard, A., Laroche, G. & Grigaut, A.: *Obstetrique*, **4**, 481 (1911)
- 2) Neumann, J. & Hermann, E.: *Wien. klin. Wochenschr.*, **24**, 411 (1911)
- 3) Boyd, E.M.: *J. Clin. Invest.*, **13**, 347 (1934)
- 4) Tyler, M. & Underhill, F.P.: *J. Biol. Chem.*, **66**, 1 (1925)
- 5) Schwarz, O.H., Soule, S.D. & Dunie, B.: *Am. J. Obst. & Gynec.*, **39**, 203 (1940)
- 6) Granirer, L.W.: *Surg. Gynec. & Obst.*, **91**, 591 (1950)
- 7) Alha, A.L.: *Ann. chir. et gynec., Fenniae*; **39**, suppl. 4, (1950)
- 8) Peters, J.P., Heinemann, M. & Man, E.B.: *J. Clin. Invest.*, **30**, 388 (1951)
- 9) von Studnitz, W.: *Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest.*, **7**, 329 (1955)
- 10) De Alvarez, R.R., Gaiser, D.F., Sinkins, D.F., Smith, E.K. & Bratool, G.E.: *Am. J. Obst.*, **77**, 4 (1959)
- 11) Scandrett, F.J.: *Obst. Gyn. Brin. Empire*, **66**, 2 (1959)
- 12) Smith, E.K., De Alvarez, R.R. & Forsander, J.: *Am. J. Obst. & Gyn.*, **77**, 2 (1959)
- 13) Lagercrantz, C.: *Upsala läkaref. Förh.*, **51**, 116 (1945)
- 14) Anderson, J.T. & Keys, A.: *Clin. Chem.*, **2**, 145 (1956)
- 15) Cofman, J.W., H.B., Strisower, B. & Tamplin, A.B.: *Circulation*, **14**, 691 (1956)
- 16) Russ, E.M., Eder, H.A. & Bar, D.P.: *J. Clin. Invest.*, **33**, 1662 (1954)
- 17) Rafstedt, S. & Swahn, B.: *Acta paediat.*, **43**, 221 (1954)
- 18) Oliver, M.F. & Boyd, C.S.: *Clin. Sci.*, **14**, 15 (1955)
- 19) Pfau, P.: *Zentralblatt für Gyn.*, **79**, 32 (1957)
- 20) Watson, W.C.: *Clin. Sci.*, **16**, 3 (1957)
- 21) Brown, D.F., McGandy, R.B., Gille, E. & Doyle, J.T.: *Am. J. Obst. & Gyn.*, **77**, 3 (1959)
- 22) 李 在 玄: *大韓産婦人科誌*, **1**, 190 (1958)

- 22') 崔 漢 雄：ソウル大学校論文集，自然科学，医薬学，**8** 301 (1959)
- 23) 申鉉求，崔漢雄，李基寧：ソウル大学校論文集，自然科学，医薬学，**8**，287 (1959)
- 23') 金 智 赫：未発表
- 24) 金 智 赫：未発表
- 24') 金智赫，李在玄：未発表
- 25) Macheboeuf, M.A. : Bull. Soc. Chim. Biol., **11**, 268 (1929)
- 26) Macheboeuf, M.A. : Ibid., **11**, 485 (1929)
- 27) Maheboeuf, M.A. : Bull. Soc. Chim. Fr., **45**, 662 (1929)
- 28) Grant, F.R.N., Oncley, J.L., Edslad, J.T. & Cohn, F.J. : Disc. Farad. Soc., **9**, 70 (1940)
- 29) Jones, et al. : Am. J. Med., **11**, 358 (1951)
- 30) Gofman, H.W., Hones, H.B., Lindgrn, F.T., Lyon, T.P., Elliot, H.A. & Strisower, B. : Circulation, **2**, 161 (1950)
- 31) Burstein, M. & Samaille, J. : Ann. Biol. Clin., **17**, 23 (1959)
- 32) Moinat, P., Appel, D. & Tuller, E.F. : Clin. Chem., **4**, 304 (1958)
- 33) Jencks, W.P. & Durrum, E.L. : J. J. Clin. Invest., **34**, 1437 (1955)
- 34) Kanabrocki, E.L. : Kaplan, E., Kinnory, D.S., Imperato, A.A., Berry, J.E. & Baker, L.A. : Clin. Chem., **4**, 382 (1958)
- 35) McDonald, H.J. & Berms, Jr., E.W. : Clin. Chem., **4**, 560 (1958)
- 36) Nury, F.S., Smith, E.R.B. et al. : Clin. Chem., **3**, 2 (1957)
- 37) Bloomberg, B.M., Jankelowitz, R. & Lazarus, F.S. : African J. Med. Sci., **20**, 140 (1955)
- 38) Brown, F.R. & Michaelis, G.D. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **92**, 587 (1956)
- 39) Avigan, J. & Anfinsen, C.B. : Biochem. et Biophys. acta, **31**, 1 (1959)
- 40) Langman, J., Drunen, H. & Bouman, F. : Am. J. Obst. & Gyn., **77**, 3 (1959)
- 41) Chanutin, A. & Gjessing, E.C. : J. Biol. Chem., **165**, 421 (1946)
- 42) Macy, J.G. & Mack, H.C. : Physiological changes in plasma proteins characteristic of human reproduction, Detroit, (1951) Children's fund of Michigan.
- 43) 崔 允 洙：母体と胎児の血清総脂質量並びにリピド燐量の顕著なる差異について，
- 44) Dancis, J., Braverman, N. & Lind, J. : J. Clin. Invest., **36**, 358 (1957)
- 45) Barrett, B. & Volwiler, W. : J. Am. Med. Ass., **164**, 866 (1957)
- 46) Slater, H.J. : Pediatrics, **13**, 308 (1954)
- 47) Good, R.A. : Abstracts from combined meeting of Pediatrics Association, Quebec City, (1955)
- 48) Barclay, M., Cogan, C.E., Escher, C.C., Kaufman, R.J., Kiddler, E.D. & Petermann, M.L. : Cancer, **8**, 25 3 (1955)
- 49) Swahn, B. : Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest., **5**, suppl. **9** (1953)
- 50) Foldes, F.F. & Murphy, A.J. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **62**, 215 (1946)
- 51) Adlersberg, D., Schaeffer, L.E. & Steinberg, A. : J. Am. Med. Ass., **162**, 619 (1956)
- 52) Okey, R. & Boyden, R.E. : Clin. Sci., **12**, 217 (1953)
- 53) Adlersberg, D. : Am. J. Med., **23**, 769 (1957)
- 54) Eilert, M.L. : Metabolism, **2**, 137 (1953)
- 55) Furman, R.H., Howard, R.P., Norcia, L.N. & Keaty, E.C. : Am. J. Med., **24**, 80 (1958)
- 56) Adlersberg, D., Schaeffer, L.E. & Dritch, R. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **74**, 877 (1950)
- 57) Stamper, J., Pick, R. & Katz, L.N. : Circulation, **8**, 455 (1953)
- 58) Gemzell, C.A. : J. Clin. Endocrinol., **13**, 898 (1953)
- 59) 申 鉉 求：韓国医薬，**2**，8 (1950)
- 60) 申鉉求：Ibid., **2**，6 (1959)
- 61) 申鉉求，崔漢雄，李基寧：ソウル大学論文集，自然科学，医薬学，**8**，287 (1959)

ABSTRACT

The serum β -lipoprotein, its bound protein and lipid were assayed by Burstein's method on 91 maternal-fetal pairs, and 148 cases of non-pregnant women for comparison. The serum α - and β -lipoprotein cholesterol levels were also determined in parallel with the serum β -lipoprotein on the 18 maternal-fetal pairs by the combined method of paper electrophoresis and chemical analysis.

The results observed are as follows;

(1) The serum β -lipoprotein, its bound protein and lipid levels of the non-pregnant women are 267.8 ± 94.4 mg%, 233.7 ± 7.14 mg% and 48.4 ± 15.8 mg% respectively.

(2) The β -lipoprotein, its bound protein and lipid levels of the maternal serum are 516.7 ± 99.2 mg%, 427.5 ± 83.7 mg% and 94.7 ± 19.0 mg% respectively, while those values of the fetal serum are 125.3 ± 28.1 mg%, 102.6 ± 25.0 mg% and 22.5 ± 4.1 mg% respectively; the maternal levels being four times as much as the fetal levels.

(3) The total serum cholesterol (α - + β -lipoprotein-cholesterol) level is 195.7 ± 48.2 mg% on the maternal side and 68.2 ± 22.4 mg% on the fetal side; the former is three times as much as the latter, and the maternal level is almost 1.5 times higher, but the fetal level is less than one half of the normal value.

(4) The maternal and fetal serum α -lipoprotein-cholesterol levels are 44.5 ± 20.7 mg% and 20.5 ± 11.5 mg% respectively, the former being twice as much as the latter.

(5) The β -lipoprotein-cholesterols of the maternal and fetal serum are 151.5 ± 26.9 mg% and 44.7 ± 28.9 mg% respectively, the former still being more than three times as much as the latter.

(6) β -/ α -lipoprotein-cholesterol ratio is 3.2 ± 0.88 on the maternal side and 2.7 ± 0.59 on the fetal side, the former being 1.2 times as high as the latter.

(7) The serum β -lipoprotein level parallels those of the serum α - and β -lipoprotein-cholesterols both on the maternal and fetal sides.

(8) The possible explanation concerning great difference between maternal and fetal serum β -lipoprotein, α - and β -lipoprotein-cholesterol is discussed with regard to their placental transfer.