

# <sup>14</sup>C- $\alpha$ -tocopherol 投与の妊娠ラット各臓器および胎仔に及ぼす影響

赤須 文男 館野 政也 柳沢 和孝\*

## I. 緒 言

Vitamin E (以後 E と略) の生理作用や薬理作用については古くから研究されてきているが、いまだ十分解明されず、臨床応用への積極性がみられていなかったが、最近、いわゆる高濃度の製品が作成されるに及んで再び E に対する関心がもたれてきた。われわれは従来から E に注目し、これが切迫流産や妊娠中毒症に対して有効でありその作用の 1 つとして E に甲状腺機能調節効果があるらしいことをみ、すでに発表した<sup>1)</sup>。妊娠中の E の作用機転を解明する主要な鍵の 1 つは胎盤にあるのではないかと考え、われわれは今回妊娠ラットに <sup>14</sup>C- $\alpha$ -tocopherol を投与し、胎盤や胎仔における incorporation を観察し、progesterone (以後 P と略) の存在下における E の作用および流産などの場合における E の動態などについて、2, 3 の知見をえたので以下これを記述する。

## II. 実験材料および方法

### 1. 実験動物

被験動物は体重 150g~160g の Wistar 系雌ラットで、このさい vaginal smear test により発情前期から発情期に移行する時期に体重約 200g~220g の雄ラットと交配させ翌日腔内精子を認めた場合を受精第 1 日とした。一群を 6 匹として、各群に分け妊娠経過を観察した。飼料はオリエンタル NMF を使用し、また、新鮮野菜を与え、可及的飼育条件を一定に保った。

### 2. 群別およびステロイドあるいは E の投与方法

- 1) 対 照 群
- 2) P, 1.0mg, 9 日間投与群 (妊娠 11 日目より 19 日まで投与, 以下同様に投与) 以後 P 群と略す。
- 3) P, 1.0mg および E, 20mg, 9 日間投与群, 以後 P + E 群と略す。4) Testosterone propionate (以下 T.P.

と略) 0.5mg + P, 5.0mg, 9 日間投与群, 以後 T.P. + P 群と略。5) T.P. 0.5mg, P, 5.0mg および E, 20mg, 9 日間投与群, 以後 T.P. + P + E 群と略。6) 妊娠 11 日目に去勢し上記と同様 P, 5.0mg, 9 日間投与群, 以後去勢 + P 群と略。7) 上記同様に去勢し P, 5.0mg および E 20.0mg, 9 日間投与群, 以後去勢 + P + E 群と略。以上要するに P および E がラットの流産に及ぼす影響を観察した。(妊娠ラットに T.P. を投与した場合または去勢した場合流産を起こすことを基礎実験によりあらかじめ確認した。)

### 3. <sup>14</sup>C- $\alpha$ -tocopherol の投与方法

妊娠 19 日目に上記全群に対して、ステロイドおよび E の最終投与と同時にアルコールに溶解した <sup>14</sup>C- $\alpha$ -tocopherol を 5 $\mu$ c (1ml に稀釈す) 宛被検動物の背部筋肉内注射法により投与し、投与後屠殺までの時間は奏らの論旨を参考にして時間を選んだ。屠殺はエーテル麻醉下で開胸後心室穿刺により濁血して脱血死させた。そのさい放射能による臓器の汚染はできるだけ避けるようにした。

### 4. 試料の調整

心室穿刺による脱血屠殺後速やかに開腹し、子宮 (胎盤および胎仔を含む)、卵巣、腎、副腎、肝および下垂体等各臓器を摘出し湿重量の測定を行なった、ついで臓器 300mg を測定し (300mg 以下の臓器はそのままの重量で) 生食水で十分洗浄し Potter-Elvehjem 型ホモゲナイザーでホモゲナイズした後次の操作により <sup>14</sup>C- $\alpha$ -tocopherol を抽出した。

図 1 の Acetone 層および n-Hexane + Acetone 層を合しこれを全ガラス装置内で N<sub>2</sub> ガスで減圧蒸発した。しかる後これを液体シンチレーター 20ml に溶解した後、神戸工業社製液体シンチレーションスペクトロメーターによりカウントを測定した。溶媒系に使用した上記液体シンチレーターの処方次のとおりである。すなわち 4g の PPO (2,5 ジフェニルオキサゾール) と 100mg の POPOP [1,4-bis-2-(フェニルオキサゾール)-

\* F. Akasu (教授), M. Tateno, K. Yanagisawa :  
金沢大学産科産婦人科学教室。

## Emmerie-Engel 法による抽出法

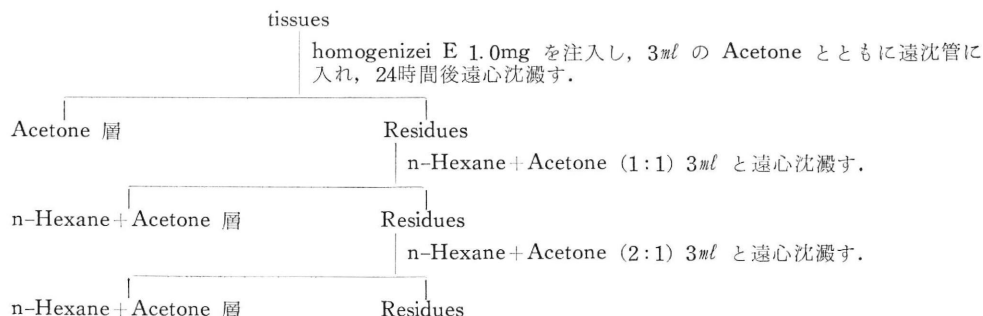


Fig. 1.

ンゼン〕をトルエンに溶解し 1000ml としたものである.

## III. 実験成績

## 1. 各種薬剤の胎盤に及ぼす影響

胎盤重量は対照群 3 例はそれぞれ  $286 \pm 5\text{mg}$ ,  $292 \pm 16\text{mg}$ ,  $268 \pm 5\text{mg}$  で平均  $280 \pm 7\text{mg}$  であった. P 群は,  $301 \pm 9\text{mg}$ ,  $311 \pm 7\text{mg}$ ,  $329 \pm 45\text{mg}$  で平均  $304 \pm 5\text{mg}$  で対照群に比し明らかに重量増加の傾向を認めた. また P + E 群は  $339 \pm 5\text{mg}$ ,  $342 \pm 8\text{mg}$ ,  $353 \pm 9\text{mg}$  で平均  $346 \pm 5\text{mg}$  で対照群および P 群に比してさらに明らかな重量増加を示した. また T.P 投与により妊娠ラットは流産を起こしたが T.P + P 群においては  $288 \pm 12\text{mg}$ ,  $295 \pm 16\text{mg}$ ,  $278 \pm 7\text{mg}$ , 平均  $287 \pm 9\text{mg}$  であり, 胎盤は No. 81 ラットにおいては 11 例中 5 例に, No. 87 ラットにおいては 10 例中 5 例にそして No. 88 ラットにおいては 10 例中 4 例にすなわち平均 45% に変性および壊死を認めた. また T.P + P + E 群においては  $321 \pm 7\text{mg}$ ,  $327 \pm 9\text{mg}$ ,  $311 \pm 8\text{mg}$ , 平均  $320 \pm 7\text{mg}$  で胎盤の変性および壊死は平均 31% にみられ前群に比してやや減少の傾向がみられ E の効果が認められた. また去勢 + P 群では  $287 \pm 5\text{mg}$ ,  $302 \pm 6\text{mg}$ ,  $276 \pm 26\text{mg}$ , 平均  $288 \pm 9\text{mg}$  で対照群に比して有意の差は認められず, 去勢 + P + E 群においては  $309 \pm 6\text{mg}$ ,  $301 \pm 3\text{mg}$ ,  $298 \pm 4\text{mg}$ , 平均  $302 \pm 3\text{mg}$  で対照群および前群よりやや増加傾向を示したが胎盤の変性および壊死は去勢 + P 群においては 3 例の胎盤 29 個のうち, 20 個, すなわち 68% に, また去勢 + P + E 群で 3 例の胎盤 33 個のうち, 14 個, すなわち 42% に認められた. すなわち P 単独投与または P + E の併用投与によっても生理的な妊娠状態を維持することはできなかったといえる. しかし P + E の併用投与は P 単独投与に比して明らかに有効であった.

## 2. 各種薬剤の胎仔重量に及ぼす影響

胎仔重量は, 対照群においては,  $2570 \pm 85\text{mg}$ ,  $2800 \pm 67\text{mg}$ ,  $2730 \pm 87\text{mg}$ , 平均  $2690 \pm 49\text{mg}$  であり, P 群は  $3040 \pm 75\text{mg}$ ,  $2990 \pm 44\text{mg}$ ,  $3170 \pm 82\text{mg}$ , 平均  $3050 \pm 42\text{mg}$  で対照群に比して増加傾向を示した. また P + E 群は  $3450 \pm 98\text{mg}$ ,  $3250 \pm 114\text{mg}$ ,  $3310 \pm 105\text{mg}$ , 平均  $3330 \pm 38\text{mg}$  であり上記 2 群に比して増加傾向を示した. また T.P + P 群においては  $2720 \pm 91\text{mg}$ ,  $2530 \pm 48\text{mg}$ ,  $2600 \pm 32\text{mg}$ , 平均  $2630 \pm 41\text{mg}$  で T.P + P + E 群においては  $2880 \pm 41\text{mg}$ ,  $2770 \pm 53\text{mg}$ ,  $2640 \pm 45\text{mg}$ , 平均  $2760 \pm 35\text{mg}$  でありこの 2 群の間に有意の差はなかったが胎仔の生存数において前者は 55% 後者は 69% であり, E 投与は有効であったと思われる. 次に去勢 + P 群においては  $2550 \pm 155\text{mg}$ ,  $2420 \pm 77\text{mg}$ ,  $2810\text{mg}$ , 平均  $2530 \pm 86\text{mg}$  で生存胎仔は 29 匹のうち, 7 匹, すなわち 24% であり, 去勢 + P + E 群においては  $2720 \pm 76\text{mg}$ ,  $2590 \pm 85\text{mg}$ ,  $2820 \pm 45\text{mg}$ , 平均  $2770 \pm 38\text{mg}$  で生存胎仔は 33 匹のうち, 19 匹で 58% であった. すなわち E 投与が有効であったことを示している.

3. 胎盤における  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol uptake

$^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol uptake は対照群においては,  $4120 \pm 91\text{cpm}$ ,  $4120 \pm 121\text{cpm}$  および  $3840 \pm 76\text{cpm}$  で平均  $4010 \pm 62\text{cpm}$  であった. また P 群では  $4550 \pm 97\text{cpm}$ ,  $4530 \pm 77\text{cpm}$  および  $4630 \pm 80\text{cpm}$  で平均  $4560 \pm 45\text{cpm}$  で対照群に比して上昇傾向を認めた. P + E 群では  $4270 \pm 95\text{cpm}$ ,  $4370 \pm 61\text{cpm}$  および  $4100 \pm 45\text{cpm}$  で平均  $4240 \pm 47\text{cpm}$  であり対照群に比して増加傾向を認めたが P 群に比してやや減少傾向を認めた. T.P + P 群においては  $4040 \pm 92\text{cpm}$ ,  $3800 \pm 75\text{cpm}$  および  $3690 \pm 58\text{cpm}$  で平均  $3840 \pm 57\text{cpm}$  であり, また T.P + P + E 群では  $4030 \pm 125\text{cpm}$ ,  $3870 \pm 73\text{cpm}$  および  $3880 \pm 49\text{cpm}$  で平均

Table 1. Effects of the administration of various steroids and

	Control			P Group			P + E Group		
Rat No.	52	53	58	61	62	69	75	76	78
1	290	279	247	260	287	331	376	369	355
2	257	276	265	315	343	345	320	378	361
3	291	307	278	322	340	359	345	314	378
4	276	279	260	322	302	316	346	319	348
5	244	333	237	349	351	334	342	370	295
6	309	278	267	293	316	325	322	332	335
7	306	350	284	294	300	327	329	360	316
8	286	239	241	323	286	315	337	317	398
9	290		280	277	276	324	342	323	381
10	289		265	260	321	325			344
11	298		298		320				378
12	294		289						
平 均	286 ± 5	292 ± 12	268 ± 5	301 ± 9	311 ± 7	329 ± 4	339 ± 5	342 ± 8	353 ± 9
平 均	2 8 0 ± 7			3 0 4 ± 5			3 4 6 ± 5		

↓印は Placenta に変性および壊死をきたしたもの 単位: mg

Table 2. Effects of the administration of various steroids and

	Control			P Group			P + E Group		
Rat No.	52	53	58	61	62	69	75	76	78
1	2450	2760	2320	3110	2790	3200	3140	2980	3070
2	2860	2920	3030	2910	3270	3400	3240	3010	3140
3	2500	3110	3150	3110	2840	3070	3440	3340	3110
4	2970	2270	2710	2900	3070	3050	3510	3280	2910
5	3050	2930	2650	3410	2950	2820	3640	3510	2950
6	2410	2720	2780	2840	3090	2810	3210	3320	3560
7	2310	2410	2800	3050	3050	2940	3990	3090	2860
8	2190	2740	2510	3480	3060	3480	3810	3410	3740
9	2930		2940	2920	3070	3690	3120	3350	3760
10	2520		2990	2670	2940	3200			3760
11	2340		2840		2750				3550
12	2210		2050						
平 均	2570 ± 85	2800 ± 67	2730 ± 87	3040 ± 75	2990 ± 44	3170 ± 82	3450 ± 98	3250 ± 114	3310 ± 105
平 均	2 6 9 0 ± 4 9			3 0 5 0 ± 4 2			3 3 3 0 ± 3 8		

↓印は死亡浸軟しているもの。——印は死亡し吸収され 100mg 以下のもの。単位: mg

Table 3. Effects of the administration of various steroid and

	Control			P Group			P + E Group		
Rat No.	52	53	58	61	62	69	75	76	78
1	3750	4270	3710	4620	4430	4550	4170	4230	4030
2	4050	4550	4070	4710	4660	4070	4290	4220	3850
3	3810	4330	4420	3910	4750	4440	4760	4490	4140
4	4200	4060	3510	4030	4880	4620	4010	4390	4190
5	4210	4410	3970	4610	4520	4510	4530	4540	3930
6	4300	3730	3550	4770	4380	4300	3900	4360	4050
7	4520	3440	4090	4770	4790	4680	4510	4630	4240
8	4790	4140	4030	4710	4090	4990	3820	4630	4000
9	3790		3660	4600	4510	4720	4430	4510	4260
10	3640		3750	4590	4710	4800		4010	3990
11	4170		3550	4940	4070				4370
12	4200		3790						
平 均	4120 ± 91	4120 ± 121	3840 ± 76	4550 ± 97	4530 ± 77	4630 ± 80	4270 ± 95	4370 ± 61	4100 ± 45
平 均	4 0 1 0 ± 6 2			4 5 6 0 ± 4 5			4 2 4 0 ± 4 7		

↓印は明らかに胎盤に変性壊死がみられるもの。単位: cpm/300mg

↓印は胎盤が変性壊死を起こしていると推定されるもの。

## Vit. E on the weight changes of placentas

T. P+P Group			T. P+P+E Group			Castration+P Group			Castration+P+E Group		
81 ↓ 247 ↓ 302 ↓ 309 ↓ 246 ↓ 329 ↓ 181 ↓ 269 ↓ 260 316 256 258	87 ↓ 261 ↓ 277 ↓ 302 ↓ 367 ↓ 283 ↓ 237 ↓ 260 ↓ 268 ↓ 283 ↓ 265	88 ↓ 216 ↓ 264 ↓ 289 ↓ 310 ↓ 254 ↓ 264 ↓ 274 ↓ 270 ↓ 286 ↓ 280	93 ↓ 295 ↓ 285 ↓ 339 ↓ 318 ↓ 328 ↓ 328 ↓ 246 ↓ 298 ↓ 345	94 ↓ 283 ↓ 271 ↓ 332 ↓ 354 ↓ 320 ↓ 301 ↓ 334 ↓ 340 ↓ 290	95 ↓ 302 ↓ 313 ↓ 268 ↓ 291 ↓ 281 ↓ 338 ↓ 266 ↓ 274 ↓ 314 ↓ 343 ↓ 247	101 ↓ 58 ↓ 91 ↓ 278 ↓ 63 ↓ 76 ↓ 286 ↓ 65 ↓ 67 ↓ 297 ↓ 53	103 ↓ 86 ↓ 79 ↓ 83 ↓ 288 ↓ 308 ↓ 309 ↓ 52 ↓ 90 ↓ 75 ↓ 88	105 ↓ 270 ↓ 335 ↓ 223 ↓ 198 ↓ 106 ↓ 68 ↓ 55 ↓ 58 ↓ 77	107 ↓ 330 ↓ 311 ↓ 67 ↓ 73 ↓ 291 ↓ 294 ↓ 51 ↓ 83 ↓ 63 ↓ 313 ↓ 315	108 ↓ 308 ↓ 290 ↓ 130 ↓ 82 ↓ 75 ↓ 302 ↓ 300 ↓ 296 ↓ 155 ↓ 61 ↓ 312	112 ↓ 302 ↓ 72 ↓ 68 ↓ 286 ↓ 291 ↓ 96 ↓ 298 ↓ 303 ↓ 91 ↓ 288 ↓ 318
288 ±12	295 ±16	278 ±7	321 ±7	327 ±9	311 ±8	287 ±5	302 ±6	276 ±26	309 ±6	301 ±3	298 ±4
2 8 7 ± 9			3 2 0 ± 7			2 8 8 ± 9			3 0 2 ± 3		

## Vit. E on the weight changes of the fetuses

T. P+P Group			T. P+P+E Group			Castration+P Group			Castration+P+E Group		
81 ↓ 2020 ↓ 1850 ↓ 2860 ↓ 1940 3010 ↓ 1010 ↓ 1360 2650 2560 2360 2910	87 ↓ 1790 ↓ 2520 ↓ 950 ↓ 2400 ↓ 2500 ↓ 1590 ↓ 1800 ↓ 2710 ↓ 2610 ↓ 1950	88 ↓ 1540 ↓ 2640 ↓ 1300 ↓ 2620 ↓ 2580 ↓ 1750 ↓ 2730 ↓ 1870 ↓ 2570	93 ↓ 3050 ↓ 1710 ↓ 2870 ↓ 2880 ↓ 2620 ↓ 2910 ↓ 1670 ↓ 2940 ↓ 2880	94 ↓ 2970 ↓ 2220 ↓ 2910 ↓ 2750 ↓ 2690 ↓ 2340 ↓ 2700 ↓ 2600 ↓ 1710	95 ↓ 2590 ↓ 2690 ↓ 1970 ↓ 2540 ↓ 2490 ↓ 2570 ↓ 1830 ↓ 1930 ↓ 2790 ↓ 2810 ↓ 2220	101 — — ↓ 1850 — — 2330 — — 2770	103 — — — 2540 2490 2230 — — — — —	105 ↓ 2810 ↓ 1580 ↓ 1830 ↓ 150 — — — — — — —	107 ↓ 2850 ↓ 2770 — — 2530 3030 — — — 2640 2500	108 ↓ 2970 ↓ 3010 — — — 2610 2850 2670 — — 2450	112 ↓ 2620 — — 2790 2820 — 2950 3010 — 2820 2750
2720 ±91	2530 ±48	2600 ±32	2880 ±41	2770 ±53	2640 ±45	2550 ±155	2420 ±77	2810	2720 ±76	2590 ±85	2820 ±45
2 6 3 0 ± 4 1			2 7 6 0 ± 3 5			2 5 3 0 ± 8 6			2 7 7 0 ± 3 8		

Vit. E on the uptake rate of  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol

T. P+P Group			T. P+P+E Group			Castration+P Group			Castration+P+E Group		
81 ↓ 870 ↓ 750 4410 ↓ 1040 3930 ↓ 530 ↓ 820 4260 4020 3860 3760	87 ↓ 1030 ↓ 3630 ↓ 1570 ↓ 3930 4010 ↓ 930 ↓ 1010 ↓ 3580 ↓ 3830 ↓ 810	88 ↓ 1100 ↓ 3840 ↓ 630 ↓ 3860 3440 ↓ 1060 ↓ 3630 ↓ 680 3740 3630	93 ↓ 4220 ↓ 860 3720 3660 4160 4720 ↓ 930 3530 4190	94 ↓ 3830 ↓ 1500 4080 3750 4160 ↓ 970 3880 3550 ↓ 1010	95 ↓ 3930 ↓ 3890 ↓ 920 3740 4110 3920 ↓ 830 ↓ 810 3900 3680 ↓ 1070	101 ↓ 1210 ↓ 1110 ↓ 1530 ↓ 810 ↓ 920 2960 ↓ 970 ↓ 810 3360 ↓ 1210	103 ↓ 410 ↓ 520 ↓ 370 3470 3140 3350 ↓ 480 ↓ 460 ↓ 590 ↓ 720	105 3310 ↓ 1760 ↓ 1890 ↓ 2010 ↓ 670 890 970 ↓ 580 ↓ 610	107 4230 4050 ↓ 1010 ↓ 510 3650 3810 ↓ 910 ↓ 870 ↓ 670 3910 3680	108 3940 3650 ↓ 1110 ↓ 580 ↓ 470 3890 4110 3710 ↓ 950 ↓ 870 3700	112 4030 ↓ 710 ↓ 880 3840 3680 ↓ 580 3780 3540 ↓ 620 3790 4010
4040 ±92	3800 ±75	3690 ±58	4030 ±125	3870 ±73	3880 ±49	3160 ±142	3390 ±88	3310	3890 ±80	3830 ±66	3810 ±66
3 8 4 0 ± 5 7			3 9 3 0 ± 6 2			3 2 6 0 ± 6 6			3 8 4 0 ± 4 1		

Table 4. The uptake rate of  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol into the various tissues

	Nonpregnant group	Control	P Group	P+E Group	T. P+P Group	T. P+P+E Group	Castration +P Group	Castration +P+E Group
下垂体	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )	( $\pm$ )
副 腎	2660	3230	4020	4180	2820	3010	2610	2870
腎	4870	5120	5010	5860	5210	5630	4770	4810
卵 巢	630	800	760	1070	590	670	—	—
子 宮	570	1050	1210	1280	810	880	780	900
肝	43110	33420	40140	44080	37970	38080	44120	39910
血 清	1230	820	1080	1050	880	940	990	1110

単位 cpm/300mg 血清: cpm/ml

3930 $\pm$ 62cpm と前者に比してやや上昇傾向を示したが両群とも対照群, P 群, P+E 群に比して減少傾向を示した. またこの両群において胎盤の変性および壊死を認めた例においては uptake は著明な減少を示した. 次に去勢+P 群においては健全な胎盤 9 個の平均は 3260 $\pm$ 66 cpm でありまた去勢+P+E 群においては健全な胎盤 19 個の平均は 3840 $\pm$ 41cpm であり後群は前群に比し上昇傾向を示した. また変性および壊死を認めた胎盤においては明らかに uptake は減少していた.

#### 4. 各臓器の $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol uptake

非妊群においては肝がもっとも多くつづいて腎, 副腎, 卵巣, 子宮の順であった. 妊娠群においてはほぼ非妊群と同じ順位であったが子宮の uptake は卵巣のそれよりも多く非妊群のそれに比して著明な増加傾向を示した. また下垂体の uptake は非妊群および妊娠群とも不変であった. また血清 1ml 当りの uptake は妊娠群は非妊群よりもやや減少傾向を示した.

### IV. 考案と結論

Evans が, ラットを E 欠乏食で養うと繁殖しなくなりこの不妊は小麦胚子, チサ等により救いうることを見出して以来, この不妊性因子は抗不妊性ビタミンと呼ばれるようになった. もちろん, 妊娠には E の他種々のホルモンが大きな役割を占めていることに異論はない. 爾來 E の作用については基礎的臨床的研究が行なわれ, その結果, E には 1) 抗酸化作用<sup>12)</sup> 2) 抗酵素作用<sup>13~15)</sup> 3) 炭水化物<sup>13)</sup>, 脂肪<sup>16)</sup> および鉄代謝の円滑化<sup>17)</sup> 4) 血液凝固系への関与<sup>18)</sup>等があり, E の欠乏により 5) 性機能の障害<sup>19, 20)</sup> 6) 筋肉代謝の障害<sup>21)</sup> 7) 神経系の変性<sup>22, 23)</sup> 8) 肝機能の低下<sup>24)</sup> 9) 腎尿細管の変性<sup>19)</sup> 10) 下垂体機能の低下<sup>25, 26)</sup>, 甲状腺<sup>27)</sup>, 副腎, 卵巣およびその他の臓器への障害などがみられるという. それ

故臨床的には筋肉疾患<sup>28~32)</sup>, 神経系疾患<sup>28, 32, 33)</sup>, 心血管系の疾患<sup>34, 35)</sup>, 膠原病<sup>36)</sup>等に, また産婦人科領域においては切迫流早産<sup>37)</sup>, 習慣性流早産<sup>37, 38)</sup>, 不妊症等に使用されている. 野田ら<sup>30)</sup>は E 欠乏ラットに子宮筋肉の変性, 発情周期の変化を認め臨床的には習慣性流産の患者 14 例中 3 例にその効果を認め, Bicknell<sup>37)</sup>らは同患者に小麦胚芽油投与で 80% の効果を認め, Watson<sup>38)</sup>は 25 例中 21 例に有効であったと報じこのとき P の併用によりさらに著効を認めたという. また, 山元<sup>40~44)</sup>らは「E が性に関係あるホルモンの体内における平衡状態の維持に関与するものではないか」としてラットの実験においてこれを認め, さらに森下<sup>45)</sup>らは人間においてこれを認めたと報じている. また, 奏<sup>46)</sup>は 1966 年日産婦学会において E の作用について一連の報告を行ない性周期および妊娠, 下垂体前葉, 副腎, 卵巣および子宮に及ぼす影響などについてラットによる詳細な実験結果を報告している. われわれの成績について以下考察を加えてみる.

#### 1. E の胎盤胎仔に対する影響

1922 年 Evans らは妊娠ラットを E 欠乏食で飼うと胎仔の発育は不良で, とくに妊娠中期 (11日) 以後において死亡吸収されることを認めた. また子宮筋肉, 卵巣にも変化がみられたという. また奏<sup>46)</sup>は妊娠ラットに E を投与してその後の胎仔の発育状態を調べ著明な体重増加を認めている. 一方, 妊娠と代謝については 館野<sup>47)</sup>は  $^{32}\text{P}$  を使って, また 越上<sup>48, 49)</sup>は  $^{14}\text{C}$ -glycine を使って一連の報告を行なっている. また, 赤須ら<sup>2~11)</sup>は胎盤の内分泌について胎盤は妊娠時下垂体にかかわってその機能を果たすのではないかとしている. すなわちいくつかの刺激ホルモンを分泌し自らも target organ としてのホルモンを分泌し自立していると報じている. それ故ラットについていうならば卵巣摘除または T. P 投与により流

産が起こるのは胎盤胎仔と卵巣間にホルモンのアンバランスが生ずるためであろう。Lyons ら<sup>50)</sup>は去勢妊娠ラットに P+Estrone 投与により、また赤須ら<sup>51)</sup>は P+Estriol 投与により流産および上記のごとき胎盤胎仔の変化を防ぎえたとしている。われわれの実験では去勢および T.P 投与妊娠ラットにおいて P 単独投与では健全な胎盤胎仔はそれぞれ 32% および 55% であり E を併用投与することによりそれぞれ 58% および 69% と上昇傾向を認め E が P の作用を増強することを示した。しかし E 単独および併用投与のいずれにおいても妊娠を完全に維持することはできなかったことは E の性格とその効果の限界をある程度示すものであろう。E がどのように作用するかについてはまだはっきりした結論はでないが山元らは一連の実験により性ホルモンの平衡維持に作用するとしていることから妊娠時ホルモンの分泌中枢としての胎盤の機能を賦活しホルモンのバランスの正常化に働き上記のごとき流産および胎盤胎仔の変化を防ぐのであろう。また、赤須、館野<sup>53-55)</sup>は E が甲状腺機能を調節する作用があることを確認しこの方面から切迫流早産や妊娠中毒症に対する効果の意義を解明しようとしている。

## 2. E のその他の臓器に対する影響

下垂体における uptake は非妊群および妊娠群において不変であったがこれは臓器が小さく counts 数が少ないためである。また、子宮においては、妊娠群は非妊群に比して明らかに uptake は増加し妊娠時には E が必要であることを示すものであろう。以上から次のごとく結論する。

## V. 結 論

1) 妊娠ラットに progesterone を投与することにより対照に比して胎盤胎仔の重量増加と  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol uptake (以下  $^{14}\text{C}$ -E up と略) の増加とを認めた。また progesterone と E を併用投与することによりさらに著しい効果を認めたが  $^{14}\text{C}$ -E up. はやや減少傾向を示した。

2) T.P 投与により妊娠ラットは流産および胎盤の変性および壊死、胎仔の死亡、吸収および浸軟を示したが P 投与によりそれが幾分抑制される傾向を示した。また  $^{14}\text{C}$ -E up. は対照群に比して減少傾向を示した。また、progesterone と E を併用投与することにより progesterone 単独投与よりもさらに効果を認めた。

3) 妊娠ラットを去勢すると流産が起こるが proges-

terone を投与するとそれが抑制され、また progesterone と E を併用投与することによりさらに有効なことが認められた。 $^{14}\text{C}$ -E up は progesterone と E の併用群に明らかに増加が認められた。

4) その他下垂体の  $^{14}\text{C}$ -E up は非妊時と妊娠時を比べるとほとんど不変であり、肝、腎、副腎、卵巣、子宮および血清については他者の実験結果とほぼ一致した。

文献 1) 館野：日産婦妊婦栄養委員会シンポジウム。1965. 2) 赤須、河原：産婦の世界，5：570，1953.

3) 赤須、大木：ホと臨，2：(12) 34，1954. 4) 赤須、小西：総合臨床，3：1275，1954. 5) 赤須：日産婦誌，7：655，1955. 6) 赤須ほか：日新医学，43：112，1956. 7) 赤須ほか：ホと臨，2：1082，1954. 8) 赤須、小西：産と婦，22：290，1955. 9) 赤須、小西：東部内分泌学会，1956. 10) 赤須、大木：日本臨床，14：181，1956. 11) 赤須：産と婦，24：473，1957. 12) Olcott, Mattill：J. Biol. Chem. 93：65，1931. 13) Lang, Schoen：Die Ernährung，412，Abst. 14) Zieler, Grob：Amer. J. Physiol.，153：127，1948. 15) Miller, Dessert：Ann. N. Y. Acad. Sci.，52：3，1949，Abst. 16) Hove, Seibold：J. Nutr.，56：173，1955，Abst. 17) Simmonds, Becker, McCollum：JAMA，88：1047，1927，Abst. 18) Lang, Schoen：Die Ernährung，475：1952，Abst. 19) Martin, Moore：J. Hygiene，39：643，1939，Abst. 20) 野田：日産婦誌，37：142，1942. 21) Mackenzie：J. Nutr.，20：399，1940，Abst. 22) Pappenheimer：J. Mt. Sinai. Hosp.，7：65，1940，Abst. 23) Rogers：J. Exper. Med.，7：65，1940，Abst. 24) Lindan, Himsworth：Brit. J. Exp. Path.，31：651，1950，Abst. 25) Biddulph, Meyer：J. Physiol.，132：259，1941，Abst. 26) Herrik et al：Proc. Soc. Exp. Biol. Med.，79：441，1952，Abst. 27) Barrie：Lancet，233：251，1937. 28) Bicknell, et al.：Lancet，ii：10，1940. 29) Donovan：Lancet，ii：162，1940. 30) Minott, et al.：Amer. J. Dis. Child.，62：423，1941. 31) 田中ほか：東京医事誌，3197：1642，1940，Abst. 32) 布施ほか：精神神経誌，46：368，1942，Abst. 33) Weclsler：Amer. J. Med. Sci.，200：765，1940. 34) Shutt：Ann. Internal. Med.，30：1004，1949. 35) Kay, et al.：New Orleans Med. Surg. J.，103：116，1950，Abst. 36) Burgess：Lancet，ii：215，1948. 37) Bicknell, Prescott：Vitamin in Med.，632，1953，Abst. 38) Watson：Canad. Med.

Ass. J., 34: 134, 1936, Abst. 39) 野田: 日産婦誌, 36: 1275, 1941, Abst. 40) 山元ほか: ビタミン, 17: 148, 1959. 41) 山元ほか: ビタミン, 19: 449, 1960. 42) 山元ほか: 日産婦誌, 12: 743, 1960. 43) 山元ほか: ビタミン, 20: 587, 1960. 44) 山元ほか: ビタミン: 21: 437. 1960. 45) 森下ほか: 日産婦誌, 13: 1135, 1961. 46) 奏: 18回日産婦総会, 1966. 47) 館野: 日産婦誌, 12: 283, 1960. 48) 越上: 十全医誌.

70: 630, 1964. 49) 越上: 十全医誌, 70: 644, 1964. 50) Lyons, W. R.: *ibid*, 54: 65, 1943, Abst. 51) 赤須, 西田ほか: 産婦の世界, 18: 1017, 1966. 52) 館野: ホと臨, 13: 187, 1965. 53) 館野: 第12回東内分秘学会総会シンポジウム, 1964. 54) 赤須, 館野, 金城: 産婦の世界, 18: 1707, 1966. 55) 赤須, 館野: 臨産, 投稿済, 1966.

### Abstract

## Effects of the Administration of $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol on the Tissues and Fetuses of Pregnant Rats.

Fumio Akasu, Masaya Tateno and Kazutaka Yanagizawa

Department of Obstetrics and Gynecology,

School of Medicine, Kanazawa University

**Purpose:** Following administration of  $^{14}\text{C}$ - $\alpha$ -tocopherol (abbreviated,  $^{14}\text{C}$ -V.E) to pregnant rats, incorporation of  $^{14}\text{C}$ -V.E into placentas and fetuses were observed and were studied to solve the effect of V. E treated with progesterone (abbreviated, P) and to clarify the significance of V. E in abortion cases.

#### Experimental materials and methods:

Pregnant rats of Wistar strain were divided into following seven groups. Steroids and V. E were administered from the 11th day to the 19th day of gestation. Group A: Control without treatment.

Group B: P (1.0mg) administered. Group C: P (1 mg) and E (20 mg) administered. Group D:

Following administration of  $^{14}\text{C}$ -V. E the rats of seven groups were sacrificed after 24 hours, viscera were all excised and weighed. Particularly the macroscopical findings of placentas and fetuses were observed. By Emmerie-Engel's procedure V. E was extracted and  $^{14}\text{C}$ -V.E contents were counted by liquid scintillation counter.

#### Results:

Administration of T. P or castration caused abortion, degeneration of placenta and death, maceration and absorption of fetus in pregnant rats. Administration of P to the pregnant rats, however, mitigated these changes. It was impossible, however, to maintain the complete gestation by administration of V. E

	Weights of placentas (mg)	Weights of fetuses (mg)	Incorporation of $^{14}\text{C}$ -V. E into placenta (cpm/300mg)	A survival rate of fetuses
Group A	280 $\pm$ 7	2390 $\pm$ 49	4010 $\pm$ 62	100%
Group B	304 $\pm$ 5	3050 $\pm$ 42	4550 $\pm$ 45	100%
Group C	346 $\pm$ 5	3330 $\pm$ 38	4240 $\pm$ 47	100%
Group D	287 $\pm$ 9	2630 $\pm$ 41	3310 $\pm$ 57	55%
Group E	320 $\pm$ 7	2760 $\pm$ 35	3330 $\pm$ 62	69%
Group F	283 $\pm$ 9	2530 $\pm$ 86	3230 $\pm$ 66	24%
Group G	302 $\pm$ 3	2770 $\pm$ 38	3310 $\pm$ 41	58%

Testosterone propionate (0.5 mg, abbreviated, T. P) and P (5 mg) administered. Group E: T. P, and V. E administered. Group F: P (5.0 mg) administered, after castration on the 11th day of gestation. Group G: P (5 mg) and E (20 mg) administered, after castration,

combined with P. Considerable amounts of  $^{14}\text{C}$ -V. E were found to be incorporated into placentas in this experiment. Results of  $^{14}\text{C}$ -V. E incorporation into hypophyse, liver, adrenals, kidney, ovaries, uterus and serum showed the same reported already by other workers.