

妊娠黄体の機能に対する anti-progesterone 剤の作用と progesterone の意義

神戸大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 望月真人教授)

山 辺 晋 吾, 片 山 和 明, 望 月 真 人

The Effect of RU486 and Progesterone on Luteal Function during Pregnancy

Shingo YAMABE, Kazuaki KATAYAMA and Matsuto MOCHIZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kobe University, School of Medicine,
Kobe, Japan

In order to investigate the role of progesterone in the maintenance of pregnancy, an anti-progesterone agent, RU486 (RU) was injected subcutaneously into pregnant rats on day12 (D12), and morphological changes of the uterus as well as endocrinological changes were observed.

In all rats injected with RU, abortion occurred with macroscopic and microscopic intrauterine hemorrhage and degeneration or delivery of conceptuses. Endocrinologically, the levels of progesterone decreased rapidly 48 hours after the injection, while the levels of estradiol showed a tendency to increase.

As progesterone is mainly produced by the corpus luteum but not by the placenta in rats, the decrease in progesterone is suspected to be due to luteolysis. Then in order to clarify the mechanism of luteolysis induced by RU and the effects of progesterone on this phenomenon, the dynamics of the luteotrophic factors (estradiol, LH, PRL) and specific binding capacity of the ovaries to LH/hCG were investigated in D7 pregnant rats treated with RU 1mg/kg alone (RU group) or with both RU 1mg/kg and progesterone 50mg/kg (RU+P group).

The serum levels of progesterone in the RU group decreased significantly after 72 hours of administration, while those in the RU+P group remained within the levels of the control group. However, serum levels of luteotrophic factors in the RU group did not decrease, and some of them were even higher than those in the control group. In the RU+P group, luteotrophic factors remained within control levels.

On the other hand, the specific bindings of LH/hCG to ovarian homogenates decreased significantly after 72 hours in the RU group. But in the RU+P group, the specific bindings were kept at the same levels as the controls. Scatchard analysis of these results disclosed

that in the RU group, both affinity and numbers of receptors decreased compared to the controls, and that in the RU+P group only affinity decreased transiently and afterwards recovered quickly.

From these results, it is concluded that deterioration of affinity and numbers of ovarian LH/hCG receptors seems to be one of the factors which induce luteolysis in pregnant rats treated with RU, and that progesterone can spare the effect of RU on the corpus luteum during pregnancy.

緒 言

progesterone は, すべての哺乳類において妊娠の維持に必要不可欠であるとされている¹⁾。その作用機序, 作用部位については, なお議論のあるところではあるが, 子宮内膜における prostaglandin 産生抑制と, 代謝の促進, ひいては子宮筋の緊張の緩和が最も重要な作用であろうと考えられている^{12) 18)}。

ラットの妊娠においてはその全期間を通じて妊娠黄体により progesterone が産生, 分泌されているが^{1) 3)}, その黄体の機能は, 下垂体, 卵巣, あるいは胎盤由来の luteotrophic factor の刺激によって維持されている。

今回, われわれは, preliminary な実験において anti-progesterone 剤である RU486 (RU) を妊娠ラットに投与すると, 流産を引き起こすばかりでなく, 黄体機能の低下をも惹起することを経験した。

そこで, ラット妊娠黄体の維持機構における progesterone の役割を探る目的で妊娠第 7 日目のラットに RU486 あるいは RU486 および progesterone を投与し, luteotrophic factors (LH, PRL, estradiol) の血中動態およびこの時期の主たる luteotrophic factor である, LH に対する卵巣の receptor の変化について検討を加えた。

材 料 ・ 方 法

1. 材料

1) ラット

8～12週齢の Wister 系雌ラット (体重200～230g) を同系の雄ラットとの混合飼育により自由交配させた。毎朝 a.m. 9:00 に綿棒で膣 smear を採取し, sperm を認めた日を Day 0 (D 0) とした。

2) RU486: 17 β -hydroxy-11 β -(4-dimethyl-aminophenyl) 17 α -(1-propynyl) estro-4,9-dien-3-one

progesterone receptor に対して, 本剤は progesterone の 5 倍の親和性をもつ anti-progesterone 剤¹⁵⁾で, Roussel-Uclaf 社より提供を受けた。本剤を 50% エタノールに溶解して 0.4mg/ml に調整し, 注射剤として用いた。

なお, 本剤の RIA における progesterone との交差率は 0.1% 未満であった。

2. 方法

実験 I

妊娠ラットの Day12 (D12) の a.m. 9:00～a.m. 11:00 の間に RU486 の 10mg/kg を背部より

皮下注にて投与し、これを D12-RU 群とした。また同様に D12に50%エタノールのみを投与した群を D12-control とした。

投与後24, 48, 96時間に断頭屠殺による採血と、流産の有無の確認を行ない、子宮の摘出を行なった。採取した子宮は10%ホルマリンで固定し、H-E染色を施して検鏡した。また、採取した血液は直ちに血清に分離して、 -20°C で凍結保存し、投与後の卵巣機能の指標として、estradiol, progesterone の測定を行なった。なお、ラットは各群、各時間 $n = 4 \sim 6$ とした。

実験2

実験のスケジュールを Fig. 1 に示した。

実験1と同様に Day 7 のラットに RU 1 mg/kg あるいは RU 1 mg/kg と progesterone 50 mg/kg を投与し、それぞれ、RU 群、RU+P 群とし、50%エタノールのみを投与した群を control とした。それぞれの群のラットを投与後24, 48, 72, 96時間後に断頭により屠殺し、採血を行なうと同時に開腹して、子宮、卵巣の摘出を行なった。採取した血液は直ちに血清に分離して、 -20°C にて凍結保存した。摘出した子宮は重量を測定した後、流産の有無を確認のために切開して観察した。この際、胎囊あるいは胎盤が子宮壁より剝離しているものを流産とみなした。また、既に排出されている胎囊もあるため着床数としては子宮壁の deciduoma の数を算定した。卵巣は重量測定後、ただちに -60°C で凍結保存した。実験に使用したラット数は各群、各時間 $n = 4 \sim 6$ とした。

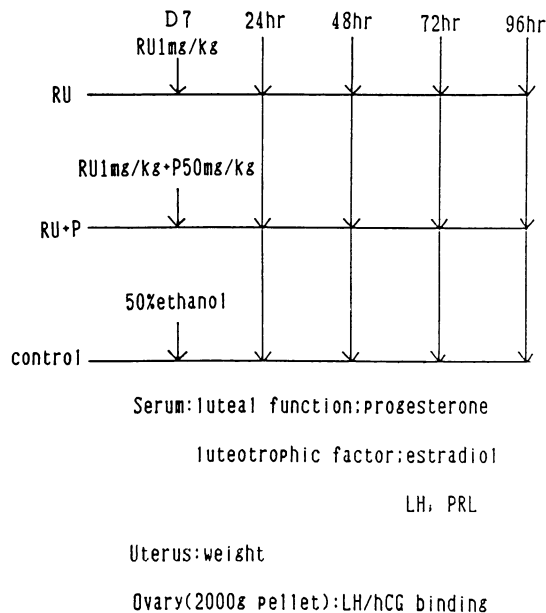


Fig. 1. Experimental design. Pregnant rats were divided into three groups. Rats of each group were injected with RU 1mg/kg, both RU 1mg/kg and progesterone 50mg/kg, or ethanol only for control and were decapitated at 24, 48, 72, 96 hrs. after the injection.

1) ホルモン測定

血清 estradiol, ならびに progesterone の測定はミドリ十字社製の RIA 測定キットを用いて行なった。

LH と prolactin (PRL) の測定は NIADDK より供与を受けた NIADDK-rLH-1-6, NIADDK-anti-rLH-S-9, NIADDK-rLH-RP-2, NIADDK-rPRL-1-5, NIADDK-rPRL-anti-S-9, NIADDK-rPRL-RP-3 を用いた RIA により行なった。

2) 結合実験¹⁴⁾

凍結した卵巣は解凍の後, PBS を用いて homogenize し, その 2000g pellet を PBS で 3 回洗浄して receptor 分画とし, これを hCG を用いた結合実験に供した。この pellet を 1 tube あたり 4 mg protein となるように調節し, これに ¹²⁵I-hCG (40000cpm) を加えた後, hCG が 0, 0.75, 1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 24.0, 48.0, 100ng/ml の濃度になるように添加して, PBS を加え, 全量を 1 ml とした。室温で, 4 時間の incubation を行ない, 遠沈, 洗浄の後, その pellet の radioactivity を γ -counter にて測定した。なお, hCG を 100ng/ml 加えたものを non-specific binding とした。また, この結合実験の結果は Scatchard 解析にて検討した。

3) 有意差の検定

有意差の検定は Student-t test によった。

成 績

1-1) D12-RU 群の肉眼的, 組織学的所見

Fig. 2 に開腹時所見および H-E 染色した子宮の横断面の組織所見を示した。a は投与後 24 時間, b は投与後 48 時間, c は投与後 96 時間の所見である。

肉眼的にみると, 投与後 24 時間では子宮内に軽度の点状出血を認めるのみであるが, 投与後 48 時間では大量の子宮内出血があり, 投与後 96 時間では子宮容量の減少と内容物の萎縮が認められた。また, 96 時間のものでは一部の内容物が排出されているものも認められた。

また, 組織学的には, 投与後 24 時間では明らかな流産の所見は認められないが, 投与後 48 時間では retroplacental hemorrhage が認められた。さらに投与後 96 時間になると conceptus の変性, 縮小あるいは排出を認めた。

1-2) D12-RU 群における estradiol, progesterone の変化

Fig. 3 に estradiol の変化 (mean \pm SD) を示した。なお, 有意差の検定はそれぞれの時間における RU 群と control との間で行なった。

estradiol は RU 投与後 24, 48 時間の時点で control に比較して有意に高値であったが, 96 時間には control の値に復した。

Fig. 4 は progesterone の変化を示したものである。progesterone は RU 投与後 48 時間より低下傾向を示し, 投与後 96 時間にはほぼ非妊レベルにまで下降した。

2-1) D 7 における RU 群, RU+P 群の子宮重量の変化と流産率

Fig. 5 はそれぞれの群での子宮重量の変化 (mean \pm SD) を示したものである。子宮重量は RU 群で control に比較して投与後 48 時間より低下傾向を示し, 72, 96 時間では有意に低下した。他方, RU+P 群では control とほぼ類似した子宮重量の変化を示した。投与後 48 時間以降のラットについての流産率は RU 群では 66.7%, RU+P 群では control と同じく 0% であった。

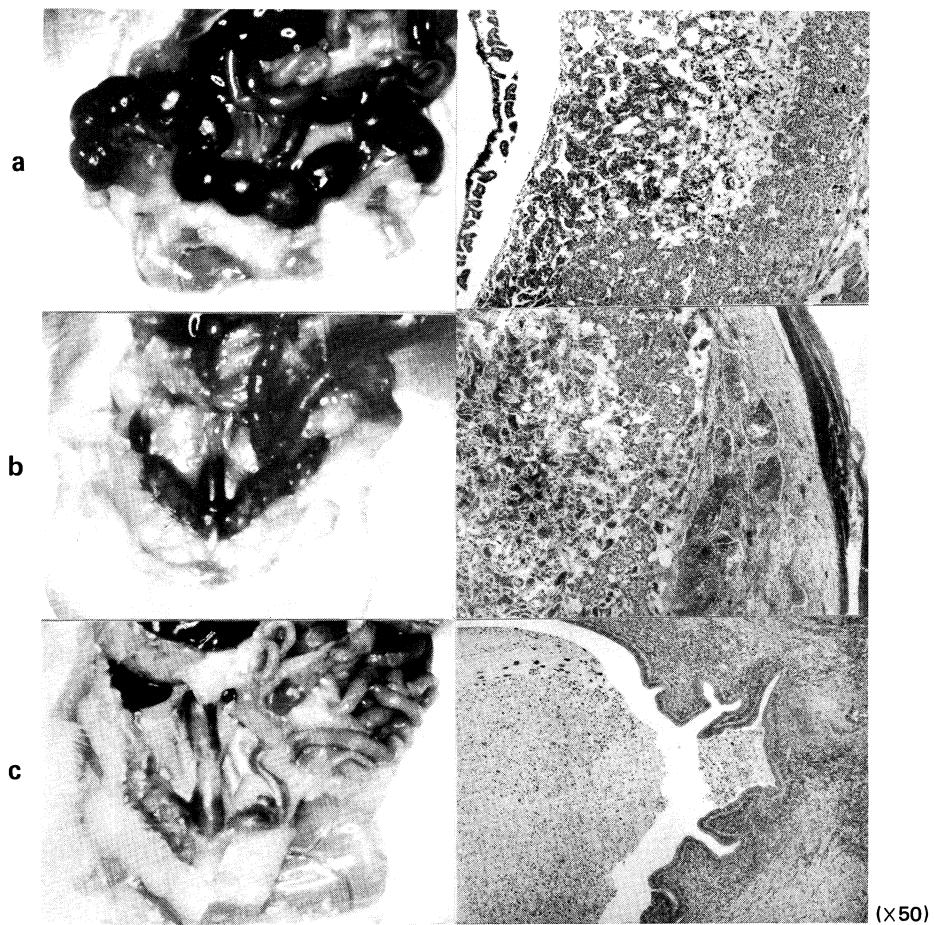


Fig. 2. Morphological changes of uterus after the injection of RU on D12.

a: 24 hrs. after the injection.

No evidence of abortion is found macroscopically nor microscopically.

b: 48 hrs. after the injection.

Macroscopical and microscopical hemorrhage can be seen in endometrial and decidual tissues.

c: 96 hrs. after the injection on D12.

Macroscopically uterus are much smaller than that at 48 hrs. and some conceptuses have already been aborted.

Microscopically conceptuses are degenerated and renewed of the endometrium can be seen.

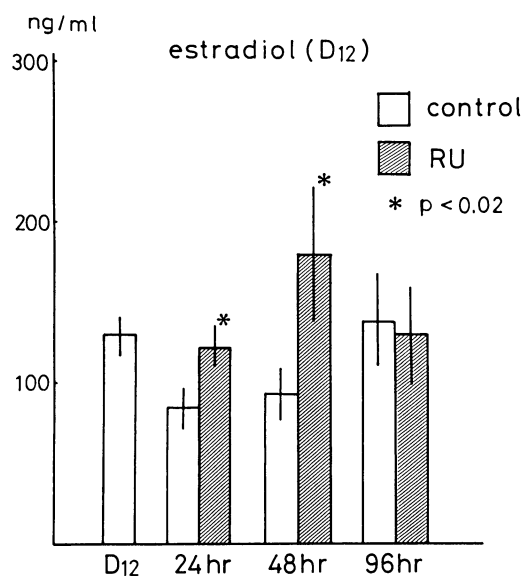


Fig. 3. Levels of serum estradiol after the injection of RU486 on D₁₂.

All results are presented as mean \pm SD.

*Significant difference ($p < 0.01$)

Estradiol level of D₁₂-RU group were significantly higher than those of control at 24, 48 hrs. after the injection.

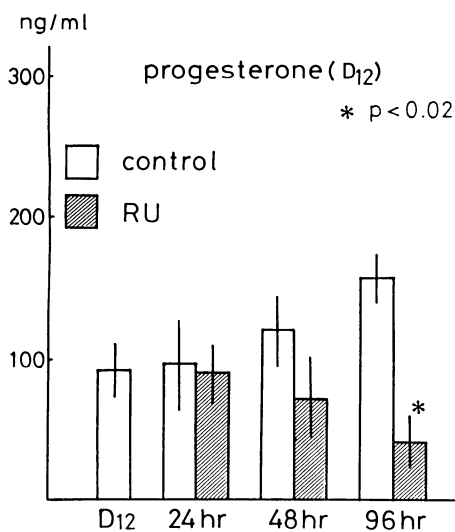


Fig. 4. Levels of serum progesterone after the injection of RU486 on D₁₂.

*Significant difference ($p < 0.02$)

Progesterone levels of D₁₂-RU group lowered significantly after 48 hrs. of the injection.

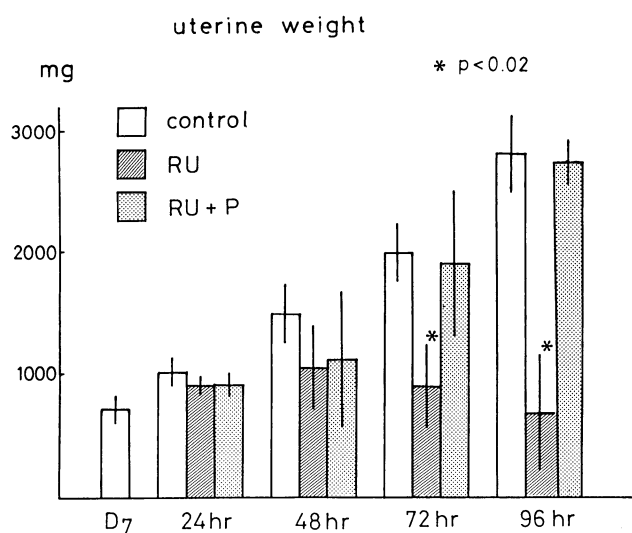


Fig. 5. Uterine weights after the injection of RU486 or both RU486 and progesterone on D7.

*Significant difference ($p < 0.02$)

Uterine weight of RU group decreased after 48hrs. of the injection, which indicates that abortions have completed.

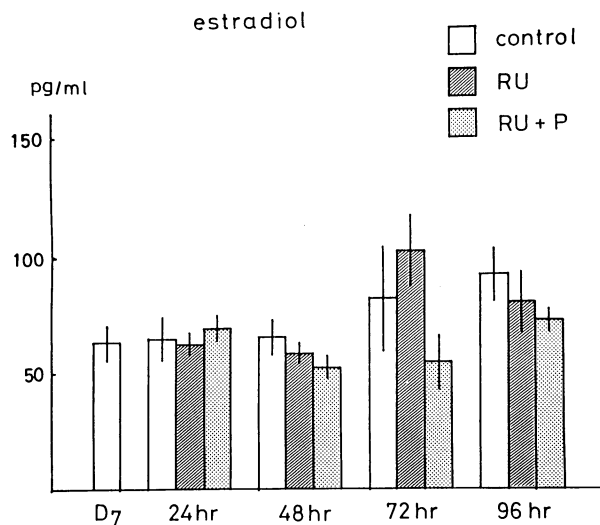


Fig. 6. Levels of serum estradiol after the injection on D7.

There were no significant differences in estradiol levels between RU group or RU+P group and control.

2-2) D 7 投与群における卵巣機能の変化

Fig.6は投与後の estradiol の変化を示したものである。control のそれは、投与前 (D7) の 65.5 ± 7.0 pg/ml より投与後48時間 (D 9) の 67.0 ± 4.9 まではほぼ横ばいの状態であるが、72時間には 82.5 ± 22.3 へと上昇を示した。

RU 群では estradiol は control とほぼ同様の变化を示し、投与後48時間まで横ばいの状態が続くが、72時間には上昇して 104.2 ± 15.3 pg/ml のピークに達した。

RU+P 群では estradiol は投与後48時間で 53.2 ± 5.3 pg/ml へと低下し、96時間には 74.1 ± 3.7 と、control とほぼ同じレベルに回復した。

Fig. 7 に血清 progesterone 値の変化を示した。

D 7 の値は投与前のものである。D 7 の progesterone 値は 76.5 ± 7.8 (mean \pm SD) ng/ml であり、control では96時間後 (D11) には 95.3 ± 14.7 へと上昇している。

これに対して RU 群では、RU486投与後24時間で progesterone 値は 83.5 ± 4.0 ng/ml となり、control とほぼ同様の動きを示したが、48時間より低下し始め、72時間では 58.5 ± 9.8 、96時間では 57.2 ± 15.6 と、有意の低値を示した。

RU+P 群では progesterone 値は投与後24、48時間では、著明な上昇を示し、以後、漸次下降して、96時間では 93.3 ± 13.4 ng/ml と、ほぼ control に一致した値を示した。

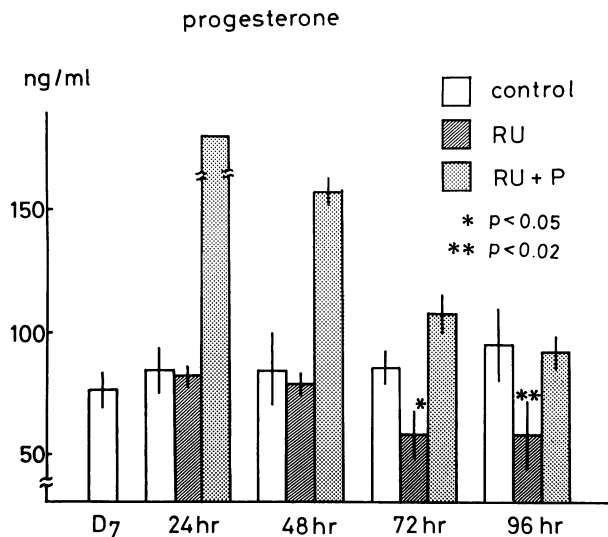


Fig. 7. Levels of serum progesterone after the injection on D7 groups.

*Significant difference (p<0.05)

**Significant difference (p<0.02)

Progesterone levels of RU group declined significantly after 48hrs. of the injection. But no decrease in progesterone was found even after 96 hrs. of the injection in RU+P group.

2-3) D 7 投与群における LH と PRL の変化

Fig. 8 は RU 投与後の下垂体性の LH の変化である。control では D 7 ～ D 9 の間で LH は $0.92 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$ から 0.45 ± 0.07 へと低下を示すが、D10 には 0.99 ± 0.25 へと上昇した。

RU 群では LH は投与後 24 時間で $1.12 \pm 0.14 \text{ ng/ml}$ 、48 時間で 1.19 ± 0.21 と、明らかな上昇を示し、投与後 72 時間には $1.45 \pm 0.53 \text{ ng/ml}$ のピークに達した。

RU+P 群では LH は投与後 96 時間に至るまで control とほとんど同じ動きを示した。

Fig. 9 は PRL の動態である。control では投与前の $15.8 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$ から投与後 96 時間の 19.9 ± 4.6 の間でほぼ横ばいの値を示している。

RU 群では投与後 24 時間には PRL は投与前とほぼ同じ値を示したが投与後 48 時間より上昇を始め、投与後 72 時間には $23.0 \pm 5.3 \text{ ng/ml}$ とピークに達した。しかし、control に比較して有意の差は認められなかった。

RU+P 群では PRL はやや低値の傾向にあるものの control とほぼ同様の動きを示した。

2-4) 卵巣の LH/hCG receptor の変化

Fig. 10 に卵巣 homogenate の hCG に対する特異的結合の変化を投与前の特異的結合を $\pm 0\%$ としてその変化率で示した。投与前 (D 7) での特異的結合は添加した ^{125}I -hCG に対して 15.4% であった。control では投与前 (D 7) から投与後 96 時間 (D11) にかけて特異的結合は漸増し、投与後 96 時間では $+28.4 \pm 12.1\%$ に達した。

RU 群での特異的結合は投与後 24 時間より低下し始め、72、96 時間後では、 -29.3 ± 13.9 、 -38.9 ± 18.1 と明らかに低下した。

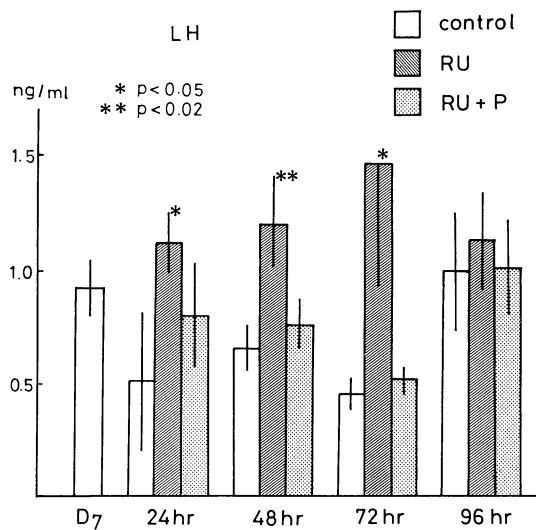


Fig. 8. Levels of serum LH after the injection on D7.

*Significant difference ($p < 0.05$)

**Significant difference ($p < 0.02$)

LH levels of RU group were significantly higher than those of control at 24, 48, 72hrs. after the injection, while in RU+P group those were almost in the same levels of control.

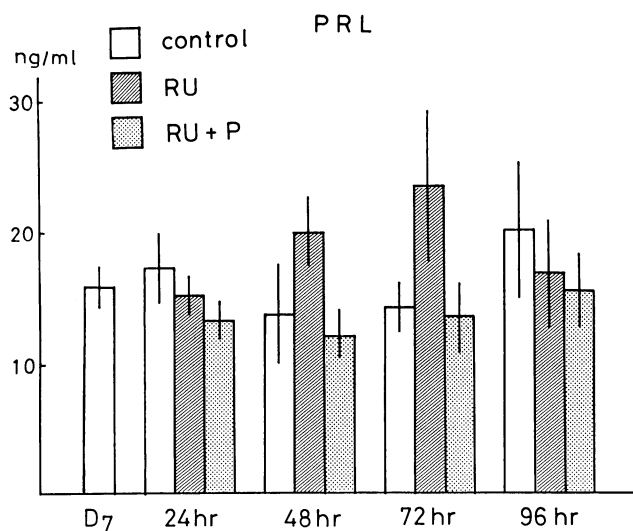


Fig. 9. Levels of serum PRL after the injection on D7. There were no significant differences in PRL levels between RU group or RU+P group and control.

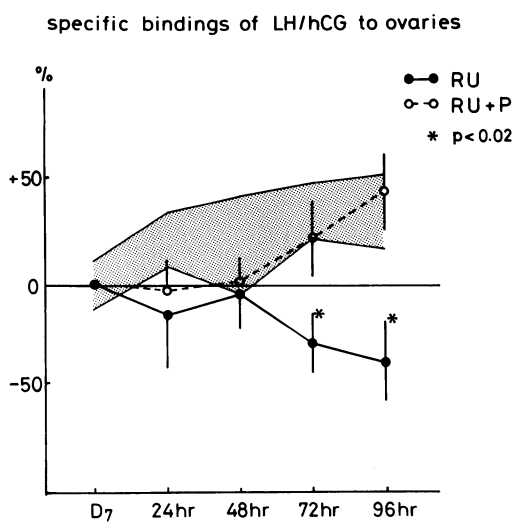


Fig. 10. Specific bindings of ovaries to LH/hCG of D7 groups. Hatched area indicates the levels of control. All data were represented by % increase and decrease.

*Significant difference ($p < 0.02$)

Specific binding of RU group decreased at 72hrs. of the injection with significant difference from those of control, while those of RU+P group were not significantly different.

RU+P 群での特異的結合の変化は control とほぼ同様であった。

Fig. 11は卵巣 homogenate の hCG に対する結合実験を Scatchard 解析した結果を示したものである。上段の control では association constant は投与前 (D 7) には 5.1×10^9 であり、投与後96時間 (D11) でも 5.0×10^9 で、大きな変化は示さなかった。しかし、receptor 数は D 7 の 8.5×10^{-3} nmol/mg prot., から D11の 18.2×10^{-3} へと漸増した。

RU 群では association constant は投与後24時間よりやや低下を始め、投与後96時間では 3.5×10^9 となる。receptor 数は投与後24時間では 9.8×10^{-3} nmol/mg prot., 48時間では 10.4×10^{-3} とやや上昇を示すが、96時間では 7.8×10^{-3} であり、投与前に比べ、低下傾向を示した。

RU+P 群では association constant は投与後24時間で著明に低下を示し、 1.1×10^9 となる。しかし、association constant は徐々に回復し、投与後96時間では 5.1×10^9 とほぼ control と同様の値となった。これに反して receptor 数は投与後24時間で明らかに上昇を示し、 31.5×10^{-3} nmol/mg prot. となる。しかし、この receptor 数の増加は投与後96時間には 21.5×10^{-3} と、control (D11) の値と差を認めなかった。

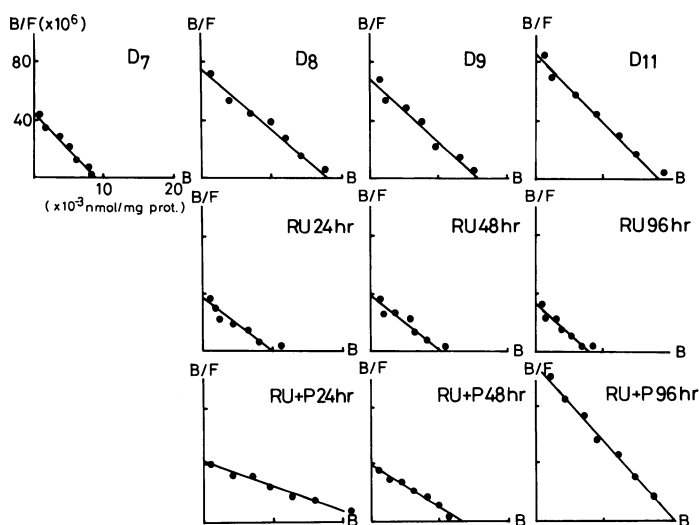


Fig. 11. Scatchard analyses of the bindings of hCG to ovaries.

In control group both affinity and the number of receptors had tendency to increase along the course of pregnancy, however in RU group both of them decrease after the administration. On the other hand in RU+P group at 24hrs. the number were increased and affinity lowered but at 96hrs. both the number and affinity were at almost the same level of control.

考 案

実験 1 では、妊娠維持における progesterone の役割を確認するために conceptus の確認が容易であり、かつ妊娠の維持に卵巣の存在が必須であるとされている⁹⁾¹⁶⁾妊娠中期 (D12) のラットに RU を投与し、流産の有無を検討するとともに、卵巣機能の指標である血清 estradiol, progesterone を測定した。その結果 RU を投与したラットでは、投与後 48 時間には子宮内膜に出血が生じ、96 時間には子宮内容物が一部排出され、流産が惹起される様子が観察された。

他方、卵巣性のステロイドをみると、estradiol は RU 投与後 24 時間より、むしろ上昇を示すにもかかわらず、progesterone は RU 投与後著明な低下を示した。妊娠ラットの progesterone のほとんどが黄体により産生され、胎盤では妊娠末期に少量産生されるのみである¹¹³⁾¹⁸⁾ことから考えると、この progesterone の低下は、胎盤の変性や排出に基づくものではなく、黄体そのものの機能低下に基づくものと思われる。つまり、RU は progesterone の作用をブロックし、流産を惹起するとともに、黄体機能へも影響を及ぼし、progesterone の産生を抑制したことになる。

そこで、実験 2 では、anti-progesterone 剤である RU によりなぜ黄体機能の低下が起こるのか、そして、また黄体機能の低下は、十分量の progesterone を投与することにより防げるのか否かを知るため、胎盤性の luteotrophic factor の影響がほとんどなく、luteotrophic factor として下垂体性 LH がより大きな役割を果たす¹⁸⁾¹⁹⁾D 7 に、RU あるいは RU と progesterone を投与してみた。

その結果、RU のみを投与した群では、実験 1 と同様に、ほとんどのラットで流産が起こり、子宮重量の減少がみられたが、RU と同時に progesterone を投与した群では、流産は皆無で、子宮重量も control と同様、経日的に増加した。

黄体機能についてみると、progesterone は RU 群では、実験 1 と同様に、RU 投与後 72 時間以後著明に低下した。しかし、RU と同時に progesterone を投与した群では、投与後 72 時間以上を経ても、progesterone の低下がみられなかった。このことは、progesterone が RU による流産をブロックすると同時に、なんらかの機構で黄体の機能低下をも防ぐ作用のあることを示唆する。

そこで、妊娠のこの時期のラットにおいて luteotrophic 作用を示すとされる estradiol, LH, PRL⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾につき、その血中動態をそれぞれの群において調べてみた。

卵巣性の luteotrophic factor である estradiol は progesterone と同様に黄体機能の指標でもある。しかし、RU 群では progesterone が低下するにもかかわらず、estradiol は低下するどころかむしろ上昇傾向さえ示した。また、D12-RU 群においてもさらに明らかに RU 投与後の estradiol の上昇が認められた。これは progesterone が卵巣において卵胞の発育を抑制すると Fukuda らの報告⁴⁾にもあるように、progesterone により抑制されていた新たな卵胞が RU の投与により抑制がとれ、発育を開始したためだと考えられる。事実、成績には示さないが、RU 群の卵巣には組織学的に多数の発育卵胞を認めた。RU+P 群において estradiol が control に比較して低い値をとっていることに関しても同様の理由が考えられる。

一方、下垂体性の luteotrophic factor である LH と PRL についてみると、その血中濃度は、RU+P 群では control とほぼ同様の動きを示したが、RU 群でも下降する傾向は全くみられず、むしろ上昇する傾向さえみられた。これらの実験事実は、サルの黄体期に RU を投与しても下垂体機能に大きな変化がみられなかったとする Asch と Rojas²⁾や、Healy⁶⁾らの報告とも一致し、RU 群における黄体機能の低下は、少なくとも luteotrophic factors すなわち estradiol や LH, PRL の量的減少を介して生じたのではないことを示唆している。

また同様に progesterone 投与による黄体機能低下の防止も luteotrophic factor の量的変化に起因するのではなさそうである。

そこで、妊娠ラットのこの時期、最も優位な luteotrophic factor である LH に対する、卵巢の結合能をこれら処置ラットの卵巢と hCG を用いて検討した。その結果、RU 群では投与後72時間以降、卵巢の LH/hCG に対する特異的結合能は著明に低下するが、RU+P 群では control と同様、経日的に上昇することが明らかとなった。

さらに、この結合能の変化を Scatchard 解析により分析してみると、RU 群では、卵巢の LH/hCG に対する親和性、receptor 数は減少が著明であることが示唆された。しかし、RU に progesterone を加えて投与した群では、48時間で親和性がやや低下するものの、96時間では、親和性、receptor 数とも control と同じレベルにまで回復していた。

RU 投与時の、この receptor 数の減少は Hwang と Menon の報告⁷⁾にもあるように、黄体の退行期にみられる現象でもあり、黄体機能低下の結果ともとれるので、これが即、黄体機能低下の原因であるとは結論できない。しかし、receptor 数の減少が黄体機能低下過程の一現象であったとしても、このために更に黄体の機能低下が進行することは明白である。

RU がいかなる機序で receptor 数の減少、ひいては黄体機能の低下を起こしたかに対しては現在のところ明確な解答はない。しかし、progesterone を加えることによりこれらの機能が回復した事実からすると、RU が progesterone の作用を阻害することによって生じた現象であることは明らかである。

ところで黄体機能に対する progesterone の作用としては中枢(視床下部-下垂体)を介しての作用と末梢(子宮-卵巢)への直接作用が考えられる。

中枢への作用としては、ヒトやサルにおいて progesterone は視床下部-下垂体のレベルで、gonadotropin 特に LH の律動的分泌に影響を及ぼす作用のあることが知られている¹⁷⁾²⁰⁾²¹⁾。今回の実験では、頻回な連続測定ができなかったため、明らかにはならなかったが、RU が中枢において progesterone の作用をブロックし、LH の律動的分泌を混乱させることにより、上記の現象を引き起こした可能性も考えられる。

一方、progesterone には、子宮内膜、筋層において luteolytic factor の一つである PGF 2 α の産生¹¹⁾¹³⁾を抑制する働きのある³⁾⁸⁾¹⁰⁾ことも知られている。ラットにおいては、子宮由来の PG が luteolysis に関与するとの報告はみあたらないが、もし、卵巢において PG F2 α が産生され、その PG の産生が progesterone により抑制されていると仮定すると、RU により progesterone の作用がブロックされ黄体自体において PG F2 α 産生が亢進し luteolysis が誘発された可能性も否定できない。

RU 投与による、LH に対する卵巢の receptor 数の減少が黄体機能低下の直接的な原因であれ、結果であれ、この現象は progesterone を投与することによりまぬがれ得る事象である。このことから progesterone は、子宮に直接作用して流産を防ぐと同時に何らかの機序で黄体機能を保護することにより、妊娠維持に貢献している可能性が高い。

結 論

RU 投与により D12, D 7 の妊娠ラットに流産が惹起され、同時に progesterone の低下が認められた。D 7 ではこの progesterone の低下は luteotrophic factor である estradiol, LH, PRL の低下を伴わないものであった。しかし、卵巢の LH/hCG に対する特異的結合能は低下し、これは黄体

機能の低下の一因である可能性が示唆された。また, RU とともに progesterone を投与すると流産が防がれ, progesterone の低下, さらに卵巣の LH/hCG に対する特異的結合能の低下も阻止された。以上の実験事実より, progesterone は RU 投与後の妊娠黄体に対して何らかの保護的作用を持つものと考えられた。

謝辞

rat-LH, ならびに rat-PRL の抗体, 抗原を提供下さいました, NIADDK の Dr. Salvatore Raiti および, RU486 を提供下さいました日本ルセル株式会社に深く感謝いたします。

本研究の一部は文部省科学研究費 63570780 (昭和 63 年度一般 C), および日母おぎゃー献金基金研究費 (昭和 61 年度) によった。

文 献

- 1) Amoroso, E.C. and Perry, J.S.: Ovarian activity during gestation. 316–371. Ed. by Zuckerman, L. and Weir, J. Ovary II, Academic Press, New York, 1977.
- 2) Asch, R.H. and Rojas, F.J.: The effect of RU-486 on luteal phase of the rhesus monkey. *J. Steroid Biochem.*, 22: 227–230, 1985.
- 3) Csapo, A.: The four direct regulatory factors of myometrial function. 13–55. Ed. by Wostenholme, G.E.W. and Knight, J. Progesterone; its regulatory effect on the myometrium. Churchill, London, 1969.
- 4) Fukuda, M., Katayama, K. and Tojo, S.: Inhibitory effect of progesterone on follicular growth and induced superovulation in the rat. *Arch. Gynecol.*, 230: 77–87, 1980.
- 5) Gibori, G., Khan, M.I., Sridaran, R., Chen, Y.D.I., Azhar, S., Rao, M.C., Jayatilak, P. and Gruber, J.R.: Secretion and action of steroids in the luteal cell. 289–307. Ed. by McKerns, K.W. and Naor. Z. Hormonal control of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Plenum, New York, 1984.
- 6) Healy, D.L., Chrousos, G.P., Schulte, H.M., Williams, R.F., Gold, P.W., Baulieu, E.E. and Hodgen, G.D.: Pituitary and adrenal responses to the anti-glucocorticoid steroid RU486 in primates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 863–865, 1983.
- 7) Hwang, J. and Menon, K.J.M.: Evidence that the subunit structure of gonadotropin receptor is reserved during regression of rat corpus luteum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 137: 546–551, 1986.
- 8) Jeremy, J.Y. and Dandona, P.: RU486 antagonizes the inhibitory action of prostacyclin and thromboxane A2 synthesis in cultured rat myometrial explants. *Endocrinology*, 119: 655–660, 1986.
- 9) Johnson, G.E. and Challans, J.S.: Ovariectomy and corpus luteum extract experiments in pregnant rats. *Anat. Rec.*, 47: 300, 1930.
- 10) Kelly, R.W., Healy, D.L., Cameron, I.T. and Baird, D.T.: The stimulation of prostaglandin production by two antiprogesterone steroid in human endometrial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62: 1116–1123, 1986.
- 11) Korda, A.R., Shutt, D.A., Smith, I.D., Shearman, R.P. and Lyneham, R.C.: Assessment of possible luteolytic effect of intraovarian injection of prostaglandin F_{2α} in the human. *Prostaglandins*, 9: 443–449, 1975.
- 12) Liggins, G.C.: Initiation of parturition. *Br. Med. Bull.*, 35: 145–150, 1979.
- 13) Manaugh, L.C. and Novy, M.J.: Effect of indomethacin on corpus luteum function and

- pregnancy in rhesus monkeys. *Fertil. Steril.*, 27: 588–598, 1976.
- 14) Roche, P.C. and Ryan, R.: The LH/hCG receptor. 18–56. Ed. by Ascoli, M., Luteinizing hormone action and receptors. CRC Press, Florida, 1985.
- 15) Schreiber, J.R., Hsueh, A.J.W. and Baulieu, E.E.: Binding of the antiprogesterone RU-486 to rat ovary steroid receptors. *Contraception*, 28: 77–85, 1983.
- 16) Selye, H., Collip, J.B. and Thomson, D.L.: Endocrine interrelationship during pregnancy. *Endocrinology*, 19: 151–156, 1935.
- 17) Soules, M.R., Steiner, R.A., Clifton, D.K., Cohen, N.L., Aksel, S. and Bremner, W.J.: Progesterone modulation of pulsatile luteinizing hormone secretion in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 58: 378–383, 1984.
- 18) Thorburn, G.D. and Challis, J.R.G.: Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, 59: 863–918, 1979.
- 19) 東条伸平, 足高善彦, 片山和明: ルテオトロピン・コンプレックス, 143–161。
現代産婦人科学大系<年刊追補>1979-A, ルテオトロピン・コンプレックスをめぐる, 中山書店, 東京, 1979.
- 20) Wang, C.F., Lasley, B.L., Lein, A. and Yen, S.S.C.: The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 42: 718–728, 1976.
- 21) Yen, S.S.C., Vandenberg, G., Rebar, R. and Ehara, Y.: Variation of pituitary responsiveness to synthetic LRF during different phases of the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35: 931–934, 1972. (受付日: '88. 7. 25)