

子宮筋収縮弛緩に関与している Ca, Mg の動態— Ca, Mg の子宮筋及び Myosin B へのとり込み (in vivo) —

東京医科歯科大学産科婦人科学教室

加 藤 宏 一 東 恭 彦

- 概要** 1) ラット子宮筋内 total Ca 量は妊娠進行とともに減少し、妊娠末期において最少含有量を示した。分娩時には Ca は急激に増加し、産褥1日目も高値を示した。
- 2) ラット子宮筋内 total Mg 量は妊娠全期間を通じ有意差を認めなかった。
- 3) 非妊成熟ラット子宮筋内 Ca 量は Estradiol 投与によつて高値を示し、Progesterone によつては変化せず、Estradiol + Progesterone では両者の中間値を示した。
- 4) 非妊成熟ラット子宮筋内 Mg 量は Estradiol, Progesterone 及び Estradiol + Progesterone 投与によつて有意差は認められなかった。
- 5) 妊娠末期ラット子宮筋 Myosin B の Ca 量は、Estradiol, Oxytocin によつて増量するが、Progesterone では有意差は認められなかった。

緒 言

子宮収縮・弛緩機構解明の一環の実験として、先に加藤、石田ら(1966)は子宮筋内磷酸化合物の変動について、また、加藤、新井ら(1967)は、子宮筋内 Cu 含有量の変動について発表した。また加藤、中西(1968)により in vitro の実験で、子宮筋 Myosin B-ATPase 活性が Ca^{2+} , Mg^{2+} により賦活され、また、超沈澱現象を増強することも証明された。さらに中西(1969)により、estrogen, progesterone の Myosin B-ATPase 活性の変動についても報告した。また、加藤、植田ら(1970)は Ca が子宮筋収縮の場合筋細胞外より細胞内に入り込むことを in vitro の実験で証明し、子宮筋弛緩の場合は膜の能動輸送により Ca が汲み出されることを、Ca の動態を中心とした in vitro の実験で証明した。

以上の如く筋収縮、弛緩には Ca は中心的役割を果しており、また、Mg も必要因子であることは、加藤、林(1970)による、筋収縮蛋白質の4要素、すなわち Actin, Myosin, Tropomyosin, Troponin の実験で、in vitro の筋収縮現象である超沈澱は Mg, Ca, ATP が必ず存在しないと生起

しないということより確認されている。

それ故ここでは実際に子宮筋が収縮、弛緩を起こす妊娠、分娩時および estrogen progesterone の影響をうけた場合、生体の子宮筋内で Ca, Mg は如何なる動態を示すかを検討するためこの実験を行なつた。

実験材料および方法

I) 実験材料：体重 150 g の成熟処女ラットを交配、妊娠させ、非妊時、妊娠10, 12, 15, 18および20日目、分娩中、分娩後24時間目に断頭流血した後の摘出子宮を用いた。摘出子宮より、胎盤、胎児を除去、蒸留水で水洗して、無灰濾紙で血液および水分を充分除去し、且つ子宮内膜を剝離後秤量し、直ちに実験に供した。

II) 実験方法：子宮筋を電気炉中で 300°C, 20時間完全に灰化し、灰分を 2 N-HCl 2 cc で溶解し、さらに蒸留水で一定量に稀釈して測定に供した。湿性重量と乾燥重量の場合を比較したが、妊娠変化による 1 g 当りの重量差は 2～3% であつたので、本実験は湿性重量当りの total Ca および Mg 量を測定した。

III) 測定法：Ca 測定法は Clark-Collip 法(1925),

Mg 測定法は Denis 法 (1922) で測定した. 表中数値は子宮筋湿性重量 1 g 当りの含有 Ca, Mg 量をmgで表わしたものである. また, 測定値は10例の平均値である.

実験成績

A) 正常妊娠経過にともなうラット子宮筋内 total Ca 量の変動

成熟雌ラットの非妊, 妊娠, 分娩および産褥時の子宮筋内 total Ca 量は表 1 に示す如くである. 但し分娩中の場合は双角子宮の全体検体として用いたので, 一侧妊娠, 他側分娩終了の如く種々の状態の症例が含まれている.

表 1 非妊・妊娠・分娩時ラット子宮筋内 total Ca 及び total Mg 量 (mg/湿性子宮筋重量 1 g)

時 期	total Ca	total Mg
非 妊	0.339 ± 0.162	0.070 ± 0.023
妊 10 日	0.252 ± 0.092	0.058 ± 0.019
妊 12 日	0.222 ± 0.117	0.074 ± 0.014
妊 15 日	0.182 ± 0.066	0.090 ± 0.024
妊 18 日	0.144 ± 0.023	0.092 ± 0.029
妊 20 日	0.125 ± 0.050	0.071 ± 0.007
分 娩 中	0.327 ± 0.035	0.101 ± 0.018
産褥 1 日	0.280 ± 0.117	0.093 ± 0.012

結果は各期によりまた, 各症例によりかなりの変動を示し各々の差を示すのは困難な場合もあるが, 傾向としては妊娠進行とともに, total Ca 量は減少し, 妊娠末期において最小含有量を示した. しかし, 分娩時は著明に急激に Ca 量は増加し, 子宮復古期の産褥 1 日目もかなり高値を示し

た. 特にここで注目すべきことは妊娠末期と分娩時の比較で明らかな差を認めたことである.

B) 正常妊娠経過にともなうラット子宮筋内 total Mg 量の変動

実験 A) と同一検体を用いて total Mg 量を測定した. 結果は表 1 に示す如くである. Mg の場合は Ca の場合と異なり, 分娩時最高値を示したが Ca 程の著変はなく, 全期間を通して有意差を認めなかった.

C) ラット子宮筋内 total Ca, total Mg 量の変動におよぼす estradiol (Ed), progesterone (P), Ed+P の影響

体重 150 g の非妊成熟雌ラットおよび妊娠 18 日目のラットに estradiol benzoate 10 γ /day, P 2 mg/day, Ed 10 γ /day+P 2mg/day, を投与し, 24 時間後の摘出子宮について測定した. 結果は表 2 に示す如くである.

非妊ラットの場合, Ca 量は対照に比較し, P 投与例は変化なく, Ed 投与例は高値を示し, Ed+P 投与例では両者の中間値を示した. 但し対照例の数値のばらつきが大きく, 適確な比較は出来難い. Mg の場合は全例有意差を認めなかった. 妊娠 18 日目の場合, Ca 量は対照に比較して全例ともやや高値を示したが, Ed, P, Ed+P との間の差は認められなかった.

D) in vivo での Ca の子宮筋 Myosin B へのとり込み

以上の実験で子宮筋内の total Ca, total Mg 量の変動について検討し, 特に Ca は分娩時, すな

表 2 ラット子宮筋内 total Ca, total Mg 量の変動に及ぼす estradiol, progesterone, Ed + P の影響 (mg/湿性子宮筋重量 1 g)

	非 妊		妊 18 日	
	total Ca	total Mg	total Ca	total Mg
対 照	0.339 ± 0.162	0.070 ± 0.023	0.144 ± 0.023	0.092 ± 0.029
Ed	0.496 ± 0.076	0.057 ± 0.011	0.255 ± 0.021	0.089 ± 0.011
Ed + P	0.413 ± 0.043	0.064 ± 0.012	0.235 ± 0.035	0.044 ± 0.006
P	0.307 ± 0.029	0.047 ± 0.008	0.234 ± 0.082	0.085 ± 0.023

わち、子宮収縮時子宮筋内に増量することが判明した。しかし Mg はいずれの場合も有意差を認めなかった。それで、実際に子宮筋が収縮する場合、Actomyosin と Ca が結合しなければならないが、子宮収縮時、果して Actomyosin 結合 Ca の量はどうかっているか、また性steroid hormone との関係はどうかっているかを検討した。

1) 実験材料：妊娠末期ラットに progesterone 投与した場合、oxytocin 投与した場合、estradiol 投与した場合、および分娩中のラット子宮筋Myosin B 中の Ca, Mg 含有量を測定し、筋細胞内での Ca, Mg がどのような動態を示すかを検討した。

2) 実験方法

a) Estradiol benzoate は5 γ /day, 5日間筋注投与。

b) Progesterone は2 mg/day, 5日間筋注投与。

以上の場合最終投与後24時間目に断頭流血して、摘出子宮筋を実験に供した。

c) Oxytocin 投与の場合は1単位を腹腔内に投与、10分後に子宮を摘出して使用した。

3) Myosin B 抽出法：Szent-Györgyi法(1947)によつた。

4) Ca および Mg 測定法：日立製原子吸光度計で検体をそのまま使用、測定した。

5) 実験成績

結果は表3に示す如くである。

表3 ラット子宮筋 Myosin B 中の Ca 含有量
(妊娠末期, progesterone 処置, estradiol 処置, oxytocin 処置, 分娩時)
(mg/Myosin B 1 mg)

	Ca 量	Mg 量
妊 末 期 (対照)	1.939×10^{-3}	0.301×10^{-3}
妊 末 期 + P 処 置	1.792×10^{-3}	0.403×10^{-3}
妊末期+Oxytocin 処置	3.428×10^{-3}	0.448×10^{-3}
妊末期+Ed 処置	3.840×10^{-3}	0.560×10^{-3}
分 娩 中	9.244×10^{-3}	1.387×10^{-3}

Ca の場合 progesterone 投与の場合は対照に比較して有意差なく、oxytocin 投与、estradiol 投与の場合は、Myosin B 中の Ca 含有量は増量し、特に分娩中の場合は著増した。Mg の場合は分娩中の場合著増している以外、有意差を認めなかった。

考 按

子宮筋収縮を問題にすると、筋収縮因子である Ca の動態は重要なことであり、また Actomyosin-ATP 系の問題では Mg も必要物質である。しかし、加藤、中西(1968, 1969)の実験によると Mg は筋収縮に必要な物質ではあるが、量的問題としては余り問題にならないと報告している。この実験においても Mg は各場合特徴はないようである。故に、ここでは Ca を中心として論じた。江橋(1968)は in vitro の実験で骨格筋について収縮、弛緩の問題を精細に研究し、その綜説で Ca は収縮因子であり、sarcoplasmic reticulum (SR) は弛緩因子であると結論し、極端ない方をすれば、生理的な収縮、弛緩とは小胞体と Troponin との間で Ca がいつたりきたりすることであると述べている。すなわち、骨格筋細胞内で Ca が移動することにより筋の収縮弛緩という現象が起こると結論している。このことは、加藤、石田(1970)により電子顕微鏡的観察により実証された。

今子宮筋の収縮弛緩について考えてみよう。骨格筋は随意筋であつて、随意に非常に急激に収縮、弛緩を行ない得るが、子宮筋は不随意筋であり、且つ一番子宮筋が生理的に問題になる時期、すなわち、妊娠分娩という現象を考えると、長期間に亘る妊娠維持の後に、強力なる子宮筋収縮を来す短時間の分娩という営みを行なっている。且つ、分娩時の収縮は骨格筋の場合の如く、非常に急激な収縮ではなく、緩徐な、しかも非常に強力な収縮、弛緩の繰り返しである。ここで Ca の役割を考える時、子宮筋収縮を起こさずには不都合な妊娠時には、収縮因子である Ca は Actomyosin にとっては不要物であり、強力な収縮を起こさねばならない分娩時には、充分量の Ca が必要である。

かく考えると子宮筋の場合、骨格筋の場合と異なり、分娩時にのみ Ca が筋細胞内に必要量存在すればよいことになる。加藤、植田らは、*in vitro* で、子宮筋細胞内への Ca のとり込み実験を行ない、分娩時の摘出子宮筋を用いた実験では、Actomyosin中の Ca の増量を認め、妊娠時の摘出子宮筋を用いた実験では、Actomyosin 中の Ca 量は不変であることを認めた。このことより、江橋のいう如き骨格筋の場合と異なり、子宮筋の場合、収縮時に Ca は筋細胞外より細胞内に入り、さらに Actomyosin に作用することが考えられる。そのため子宮筋収縮時には Ca が筋細胞内に増量するはずである。

妊娠経過に伴うラット子宮筋内 total Ca 量の変動を測定すると、妊娠時の Ca 量より、分娩時の Ca 量の方が著明に増加していることが明らかとなった。しからば性 steroid hormone とは如何なる関係にあるかを検討した。子宮は妊娠維持、分娩ともに estrogen, progesterone の影響のもとに成り立っているものである。非妊ラットの場合、progesterone 投与では、Ca 量は対照に比較して増量を示さなかつたが、estradiol 投与の場合は増量を示した。また progesterone+estradiol 投与の場合は、これらの中間値を示した。estradiol を投与した場合筋収縮を促進し、progesterone を投与した場合、筋収縮は抑制されるという現象は事実であるが、Ca 量より検討した場合も、その Ca 量値は全く合理的である。妊娠18日目ラットの場合は、胎盤より estradiol, progesterone の影響を生理的に既に充分うけている故、非妊の場合とは状態が違い、estradiol, progesterone との間に有意差を認めなかつた。

以上は total Ca, total Mg を測定した成績についての考按である。

しかるに、実際に Ca, Mg が筋収縮機構の内て働くのは Actomyosin との結びつきの場においてである。子宮筋細胞外より内へ入った Ca も、Actomyosin と結合しなければ筋収縮は起こすことは出来ない。それ故、以上の実験で子宮筋収縮時子宮筋内 Ca 量が増量することはわかつたが、

果して Actomyosin 結合 Ca も増量しているかを検討する必要がある。それで、妊娠時、分娩時、性 steroid hormone 処置の場合の子宮筋より抽出した Myosin B (天然 Actomyosin) 中の Ca, Mg 量を測定比較考按した。やはり、total Ca 量が増量している場合 Myosin B 中の Ca 含有量も増量し、progesterone 処置の場合は対照とかわらず、estradiol 処置の場合は、Ca の増量を認めた。oxytocin 投与例では Ca 量の増量を認めたが、著変を示さなかつたのは、使用した子宮筋が妊娠末期のもので、未だ胎盤産生の progesterone が充分作用しているためと考えられる。しかし、分娩中の子宮筋より抽出した Myosin B 中の Ca は著増し、また Mg も増加を示した。これは子宮筋内 total Ca, Mg と比例関係にあり、やはり子宮筋外より内へ入り込んだ Ca, Mg は Actomyosin に働き、筋収縮一分娩を起こさせると考えてよいと思う。

結 論

子宮筋内 total Ca, total Mg および Myosin B 中の Ca, Mg は筋収縮時著増することを証明した。

文 献

- 加藤宏一・石田雅己・丸岡利市 (1966): 日平滑筋誌, 2, 27.
- 加藤宏一・新井和夫・東 恭彦・頼 樺玉 (1967): 日平滑筋誌, 3, 66.
- 加藤宏一・中西資郎 (1968): 日平滑筋誌, 4, 173.
- 中西資郎 (1969): 日産婦誌, 21, 1115.
- 加藤宏一・植田早苗・新井志保子 (1970): 投稿中.
- 加藤宏一・林 振宗 (1970): 加藤宏一. 第22回日産婦総会宿題報告要旨. 分子生物学的レベルよりみた性ステロイド・ホルモンの作用機序——子宮筋収縮弛緩機構を中心として, 18~26頁.
- 江橋節郎 (1968): 日医会誌, 59, 239.
- 加藤宏一・石田雅己 (1970): 日平滑筋誌, 6; 加藤宏一 (1970): 第22回日本産科婦人科学会総会宿題報告要旨, 13~17頁, May 12, 1970.
- 加藤宏一・植田早苗・新井志保子 (1970): 投稿中.
- Clark—Collip (1925): J. Biol. Chem. 63, 461.
- Denis (1922): J. Biol. Chem. 52, 411.
- Szent—Györgyi, A. (1947): Chemistry of Muscular Contraction, Acad. Press, New York.

(No. 2382 昭45・9・7 受付)