

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 36, No. 6, pp. 855—864, 1984 (昭59, 6月)

ヒト妊娠・分娩時の子宮筋と羊膜・脱落膜との oxytocin-prostaglandin receptor の共軌機構について

日本大学医学部産科学婦人科学教室（主任：高木繁夫教授）

深井 博 田 根培 坂元 秀樹
佐藤 信義 中川 真一 高木 繁夫

The Interaction of Oxytocin-Prostaglandin Receptors in Human Myometrium and Amnio-Decidua throughout Pregnancy and in Labor

Hiroshi FUKAI, Konbai DEN, Hideki SAKAMOTO, Nobuyoshi SATOH
Shinichi NAKAGAWA and Shigeo TAKAGI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine, Tokyo
(Director : Prof. Shigeo Takagi)*

概要 今日、ヒトの分娩発来とその後の進行に際しては、oxytocin(OXT)や prostaglandin F_{2α}(PGF_{2α})が主要な因子となるとするものが多い。しかしこの両者の子宮筋と羊膜、脱落膜との間にみる共軌機構についてはなお明らかでない。よつて妊娠経過、分娩発来前後における両者の receptor(OXT-R, PGF_{2α}-R)動態を知るため、解離定数 (Kd) と結合部位数 (NBS) とを検討し、以下の成績を得た。

1. ラット子宮筋 OXT-R は妊娠第20日より漸増し、分娩初期にピークとなり ($23.8 \pm 3.3 \rightarrow 34.4 \pm 5.7$ pmol/mg protein, $p < 0.05$)、その後急減する。一方、PGF_{2α}-R は第18—20日より急増し ($9.2 \pm 1.6 \rightarrow 27.1 \pm 3.6$ fmol/mg protein, $p < 0.02$)、分娩が終了した第23日依然同一値を継続した。

2. ヒト子宮筋 OXT-R は妊娠初期より末期に増加し ($0.20 \pm 0.18 \rightarrow 0.67 \pm 0.22$ pmol/mg protein, $p < 0.01$)、陣痛発来後急減するが、その間 PGF_{2α}-R には変動がなく、またその結合部位数も OXT-R の $1/20-1/30$ となり寡少であつた。

3. 羊膜、脱落膜 OXT-R の結合親和性は妊娠初期より末期に上昇するが (Kd ; $0.308 \pm 0.210 \rightarrow 0.216 \pm 0.112$ nM, $0.327 \pm 0.100 \rightarrow 0.170 \pm 0.084$ nM, $p < 0.05$)、結合部位数には変動がなく、しかも子宮筋のそれの $1/6-1/7$ であり、陣痛発来後は羊膜におけるそれのみ有意の減少を示した (NBS ; $104 \pm 84 \rightarrow 76 \pm 43$ fmol/mg protein, $p < 0.05$)。

4. 陣痛未発來の子宮筋に限つてみると、OXT-R の結合親和性は PGF_{2α} によつて上昇するが (Kd ; $0.253 \pm 0.131 \rightarrow 0.183 \pm 0.021$ nM, $p < 0.02$)、一方、PGF_{2α}-R に対する OXT 効果は認められなかつた。

したがつて以上の成績から、ヒト分娩発来に際しては子宮筋ならびに羊膜、脱落膜における OXT と OXT-R との結合反応が亢進することが一義的であり、PGF_{2α} はそれの receptor を介することなく、直接、OXT-R、あるいは plasma membrane に作用する allosteric 様効果を示しているものと考えられる。

Synopsis This study was designed to investigate the interaction of oxytocin and prostaglandin F_{2α} at the receptor level (OXT-R and PGF_{2α}-R) between the myometrium and amnio-decidua throughout pregnancy and at parturition in an effort to clarify which of the two is the first and/or triggering factor involved in the instigation of myometrial contractions. In rat myometria, it was recognized that PGF_{2α}-R increased from day 20 of pregnancy and preceded that of OXT-R from day 22 and thereafter both reached peak levels at delivery. In human myometria, on the other hand, OXT-R showed an increase as gestation advanced and when labor was initiated, a significant decrease was found regardless of the route of labor, while the PGF_{2α}-R the binding capacity of which was only $1/20-1/30$ of OXT-R, did not change throughout pregnancy or in labor. The binding affinity of OXT-R in amnio-decidua increased as gestation advanced, while its binding capacity remained unchanged and after the onset of labor that of the amnion decreased significantly even though it was only $1/6-1/7$ that of the myometrium. The binding affinity of myometrial OXT-R was elevated following the addition of PGF_{2α} before the onset of labor, but the converse could not be shown.

These findings suggest that the instigation and maintenance of human labor may be firstly and/or initially dependent on the increase of the binding activity between OXT and OXT-R in the myometrium, and the PGF_{2α} may facilitate such activity by the allosteric effect on OXT-R directly or on the plasma membrane to increase its binding affinity.

Key words: Human labor • Oxytocin and prostaglandin receptor • Myometrium and amnio-decidua

緒 言

今日, oxytocin(OXT)と prostaglandins(PGs)とは子宮平滑筋収縮に与かる代表的物質とされ, またこの両者が分娩の発来, 進行に際して主要な制禦因子の一つになるものとされている。しかしこの両者の相互関係, たとえば PGs 生成が急激に増加すると子宮収縮と OXT 放出とが起こるか, あるいは逆に OXT 分泌が亢進すると子宮収縮が起こつて, ひき続き PGF_{2α} 分泌が起こるか, あるいはこの両者がそれぞれ独自に作動をするのか明らかでなく, 依然検討の余地が残されている。因みに当教室を含めて, 従来の体液中の OXT 動態からする報告は, 胎児由来の OXT が分娩の発来ならびに陣痛と一定の関連があり, また分娩時, 胎児由来の OXT が相当量母体側ひいてはそれの標的臓器の一つの子宮筋へ流入する可能性があると示唆されたが, 母児双方の体液中 OXT が分娩の発来や進行に与かる態様は必ずしも一律でなく, また OXT 濃度が分娩発来前に上昇をみるとの立証も明らかでない⁵⁾⁷⁾。また PGF_{2α}についても, それが子宮収縮の刺激, 収縮律動の調節あるいは OXT 作用の伝達亢進などに与かるとしても, 体液中 PGF_{2α}あるいはその代謝物の PGFM (13, 14-dihydro-15-keto-PGF_{2α}) 動態については異論があり, 必ずしも一致をみていない。そして PGF_{2α} に分娩発來の引金的役割を求めるためにも, なお多くの問題点が残されている⁹⁾。

一方, 子宮筋における OXT と PGF_{2α} との receptor (OXT-R, PGF_{2α}-R) はそれぞれ独自のものであり¹⁴⁾, 子宮筋においては, この両者の比率と均衡が分娩発來とその後の維持とに影響するとも言われている。たとえば, ラット子宮筋の OXT-R に対する OXT 結合は妊娠末期に急増し, 分娩時最大となるため, 子宮筋の OXT-R が循環 OXT に呼応し, ひいては分娩発來の調節に与かるとするものもいる³⁰⁾。またヒトにおいても

OXT と OXT-R との結合は, 分娩進行の維持より分娩発來にその役割を果す可能性が大きいとするものがいる²⁾⁷⁾。さらに PGF_{2α} の生成の場となる羊膜・脱落膜中には OXT-R も存在し, それを介した OXT 効果によつて PGF_{2α} の生成・分泌が促進されるとするものもいる²⁰⁾²¹⁾。

いずれにせよ, 子宮内における OXT と PGF_{2α} との関連, 共軸, とりわけ羊膜・脱落膜と子宮筋との間におけるそれが問題である。換言すると, 分娩の発來, すなわち子宮筋の律動収縮にとつて, この両者のいづれが先行するのか極めて重要な問題である。よつて著者らはまず, 妊娠経過, 分娩型式別に子宮筋における OXT-R と PGF_{2α}-R との動態を動力学的に算定したうえ, 羊膜・脱落膜におけるそれらを含めて比較し, これらの分娩発來, 進行に占める役割と共軸とについても検討し, 以下の成績を収めたので報告する。

研究方法

1. 実験対象

まず対照群として Wister 系ラット (250—300 gr) を使用し, 非妊娠時, 妊娠第12—21日および第22日の午前10時, また分娩中および分娩後のそれぞれを断頭屠殺し, 両側子宮角を摘除, 使用した。すなわち子宮組織を 4 °C 下に血管, 脂肪組織, 胎児, 胎盤および内膜を除去した後, 10% dimethyl sulfoxide 液中にドライアイスにて凍結し, -70°C にて保存した。つぎにヒトのそれについては, まず妊娠16週以内のもので巨大子宮筋腫を合併し, 健児が 2 名以上いるためその後の挙児希望がなく, 子宮全摘術を施行した35—39歳の 5 婦人の摘出子宮の体下部前壁中央部の子宮筋および羊膜, 脱落膜を採取し, さらに妊娠 8—24 週の期間で優生保護法により人工妊娠中絶術を施行した 25—40 歳の 8 婦人から羊膜と脱落膜とを採取し用いた。ついで産科的適応があり, やむなく帝王切開術を行つた妊娠38—42 週の妊産婦で, 術前予め

1984年6月

深井他

857

夫婦の了解を得たものを対象に、帝切時の子宮下部横切開創の上縁からほぼ1—2gr程度の小片と羊膜および被包脱落膜とを採取した。その内訳は、児頭骨盤不均衡などの陣痛未発来例6名、自然陣痛の発来をみた後分娩第1期に胎児仮死あるいは児頭骨盤不均衡によつて帝切されたもの5名、予定日超過のため合成OXT（アトニン0、帝国臓器）、あるいは合成PGF_{2α}（プロスタルモンF_{2α}、小野薬品）により陣痛誘発を行つた5名と4名である。かくして得られた子宮筋、羊膜および脱落膜とは4℃下生理食塩水で洗浄、脱血した後、1mm³以下に細切し10%dimethyl sulfoxide溶液中でドライアイスにて凍結し、-70℃にて保存した。

2. 実験方法

1) 子宮筋における oxytocin と prostaglandin F_{2α} との receptor source の作製

全操作は0°—4℃の条件下で行つたが、まず前述したごとく処理した子宮筋を解氷し、生理食塩水中で洗浄してから、5倍量の10mM Tris-HCl buffer(pH7.5, 0.5mM dithiothreitol含有、以下T/D buffer)とともにpotter glass homogenizerで最高速6 strokeにてhomogenizeした。得られたhomogenateは1,000×gで遠沈し、その上清の120,000×g沈査をさらに50mM Tris-maleate buffer(pH7.4, 5mM MnCl₂, 0.1%gelatin含有、以下T/M buffer)にて洗浄した後、同buffer中に再浮遊し、これをOXTのreceptor sourceとした。一方PGF_{2α}のreceptor sourceは細切子宮筋を5倍量の10mM Tris-HCl buffer (pH 7.5, 0.1mM indomethacin含有、以下T/I buffer)でhomogenizeし、そのhomogenateの1,000×g上清を105,000×gで90分間遠沈し、その沈査をT/I bufferで洗浄した後、同buffer中に再浮遊し、これをPGF_{2α}のreceptor sourceとした。羊膜、脱落膜におけるOXT receptor sourceの作製も子宮筋のそれと同様に行つた。

2) Oxytocin, prostaglandin F_{2α} の radioreceptor assay

まずOXTについては、最終蛋白量を3mg/mlに調整したreceptor source 100μlにそれぞれ

³H-OXT 100μl (10,000dpm, 比放射能19Ci/mmol, 生物活性350IU/mg, SINLOICHI Co.) およびcold OXT 100μl (0, 0.2, 0.4, 0.8, 1.0と1.6nM, 生物活性220IU/mg, 帝国臓器)およびT/I buffer 300μlを加えて20℃, 60分間incubateを行い、ついで氷水中に移し等量の25%polyethylene glycol (#6,000, Nakarai Chem. Ltd.)を加えて10分間静置した後、4℃, 105,000×gで30分間遠沈し、その沈査を1N NaOH 500μlで溶解したうえliquid scintillation counter (LSC-903, ALOKA Co. Ltd.)でradioactivityを測定した。またPGF_{2α}についても同様、最終濃度3mg/mlに調整したreceptor source 100μlにそれぞれ³H-PGF_{2α} 100μl(10,000dpm, 比放射能150Ci/mmol, New England Nuclear), cold PGF_{2α} 100μl (2, 4, 10, 20, 40ng) およびT/I buffer 300μlを加え37℃, O₂/CO₂=95/5気相下60分間incubateを行い、ついで25%polyethylene glycol 500μlを加えて氷水中に10分間静置し4℃, 105,000×gで30分間遠沈し、その沈査を1N NaOH 500μlで溶解し、radioactivityを測定した。つぎに羊膜、脱落膜および子宮筋のOXT-Rに対するPGF_{2α}効果を見るため、まず細切したhomogenate前の組織(1gr)を最終濃度で10μMとなるように調整したPGF_{2α} 100μl, T/I buffer 2.9mlと共に、O₂/CO₂=95/5の気相下37℃, 30分間preincubation後、上述したそれと同一の操作によつてreceptor sourceを作製しassayを行う一方(cell intact),通常のreceptor source作製後そのsample 100μl (250-300μg)にPGF_{2α} 10μMを加えて同様のassayも行つた(cell free)。また子宮筋のPGF_{2α}-Rに対するOXTの影響を見るため、同様にhomogenize前の細切子宮筋1grを最終濃度60IU/mlとなるように調整したcold OXT 100μl, T/I buffer 2.9mlと共に20℃, 10分間のpreincubationを行つてからreceptor sourceを作製し、ついでその100μl(250-300μg)とOXT 100μl (60IU/ml)とを加えassayを行つた。なおreceptor活性の指標として解離定数(dissociation constants, Kds)すなわち結合親和性と、結合部位数(number of binding sites, NBS)すなわち結

合能をそれぞれ Scatchard plot から算出してから求めたが、その際蛋白濃度は通常 6 点とし、原則としていずれも duplicate で測定した。

研究成績

I. 妊娠、分娩時のラット子宮における oxytocin, prostaglandin F_{2α} receptor の動態

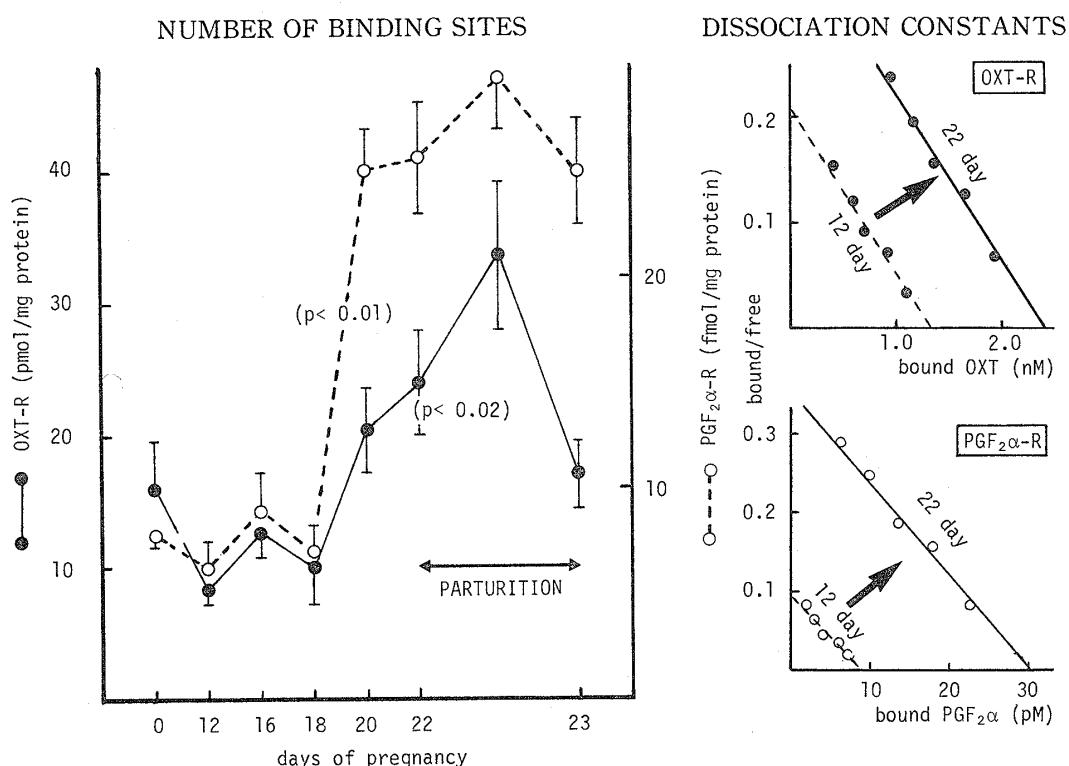
まず対照群としてのラット子宮筋における OXT-R 動態とそれの推移をみると、NBS は非妊娠時 16.3 ± 3.9 pmol/mg protein であり、妊娠第 18 日までのそれに有意の変動がなく以後漸増し、分娩開始直前の第 22 日 23.8 ± 3.3 ($p < 0.01$)、ついで分娩中にピークとなり (34.0 ± 5.7 pmol/mg protein)、分娩後速やかに非妊娠時のレベルまで急減した。一方、kd 値には非妊娠、妊娠経過のいずれにおいても有意の変動は認められなかつた。また PGF_{2α}-R のそれについては、NBS は非妊娠時 9.2 ± 1.6 fmol/mg protein、妊娠第 18 日目まで同様であり第 20 日に急増し 27.0 ± 3.6 fmol/mg protein ($p < 0.01$) となり、以後分娩中、分娩後も同様の高値を維持したが、kd 値に有意の変動を認めた（図 1）。

めなかつた（図 1）。

II. 妊娠、分娩時のヒト子宮筋における oxytocin, prostaglandin F_{2α} receptor の動態

妊娠 16 週までのヒト子宮筋 OXT-R の Kd 値は 0.290 ± 0.120 、末期のそれは 0.203 ± 0.037 nM、また NBS はそれぞれ 0.20 ± 0.18 , 0.67 ± 0.22 pmol/mg protein となり、Kd, NBS ともに妊娠初期と末期のそれと有意の相違があることを認めた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。つぎに分娩型式別にそれぞれの OXT-R 動態を求めて比較すると、kd 値は自然陣痛発来例で 0.190 ± 0.042 、OXT 誘発例 0.188 ± 0.069 、PGF_{2α} 誘発例で 0.195 ± 0.053 nM となり、この 3 者間に有意の差はない、また陣痛未発来のそれ (0.203 ± 0.037 nM) とも相違を認めぬ一方、NBS は自然陣痛発来例で 0.25 ± 0.12 、OXT 誘発例で 0.23 ± 0.22 pmol/mg protein および PGF_{2α} 誘発例で 0.21 ± 0.13 pmol/mg protein となり、この 3 者間に有意の差はない、また陣痛未発来のそれ (0.67 ± 0.22 pmol/mg protein) と比較するといずれも有意の減少があることを認め

図 1 ラット妊娠経過、分娩発来前後における oxytocin receptor (OXT-R) と prostaglandin F_{2α} receptor (PGF_{2α}-R) との動態



1984年6月

深井他

859

表1 妊娠経過、分娩型式別にみた子宮筋 oxytocin receptor (OXT-R) と prostaglandin F_{2α} receptor (PGF_{2α}-R) との動態

	No. of cases	OXT-R		PGF _{2α} -R	
		Kd (nM)	NBS (pmol/mg protein)	Kd (pM)	NBS (fmol/mg protein)
Ist trimester	5	0.290±0.120	0.20±0.18	283±137	21.3±7.4
Route of cesarean section					
elective	6	0.203±0.037*	0.67±0.22*	315±150	25.5±5.0
indicated	5	0.190±0.042	0.25±0.12**	288±165	23.1±5.8
OXT induced	5	0.188±0.069	0.23±0.22**	358±270	24.4±8.5
PGF _{2α} induced	4	0.195±0.053	0.21±0.13**	293±182	29.1±10.2

* Significantly different those of Ist trimester ($p < 0.05$). * Significantly greater than those of Ist trimester ($p < 0.01$) and **significantly lower than those of elective cesarean section ($p < 0.05$). Kd : dissociation constants, NBS : number of binding sites.

た($p < 0.05$)。一方、PGF_{2α}-Rについては、妊娠初期と末期のそれのKd値は283±137, 315±150 pMとなり、NBSは21.3±7.4と25.5±5.0 fmol/mg proteinとなり、この両者はともに妊娠経過に伴う変動を認めることができなかつた。また分娩型式別にみたKd値も自然陣痛例のそれが288±165, OXT誘発例のそれが358±270, PGF_{2α}誘発例のそれが293±182 pMとなり、この3者間で陣痛未発来のそれ(315±150 pM)との間に有意の差はなく、またNBSでも同様23.1±5.8, 24.4±8.5, 29.1±10.2 fmol/mg proteinとなり、陣痛未発来のそれ(25.5±5.0 fmol/mg protein)との間において有意の差を認めることができなかつた(表1)。

III. 妊娠、分娩時のヒト羊膜、脱落膜における oxytocin receptor の動態

前述した妊娠初期(単純子宮全摘除例)、中期(人工妊娠中絶例)および末期(選択的帝王切開例)の羊膜、脱落膜でそのそれぞれのOXT-RのKd、NBS値を求めるとき、Kd値は羊膜で0.308±0.210, 0.195±0.069および0.216±0.112となり、脱落膜では0.327±0.100, 0.256±0.077および0.170±0.084 nMとなり、初期と末期で両者ともに有意の差があり($p < 0.05$)、一方、NBS値は羊膜で108±96, 80±30および104±75、脱落膜で98±42, 101±57および122±78 fmol/mg proteinとなり、いずれも有意の差を認めることができなかつた。ついで分娩型式別に比較すると、Kd値は自然陣痛例で

0.181±0.067と0.160±0.082、OXT誘発例で0.238±0.057と0.231±0.067、PGF_{2α}誘発例では0.211±0.086と0.197±0.053 nMとなるのでこの3者間にはいずれも相違がなく、また陣痛未発来のそれ(0.216±0.112と0.170±0.084 nM)との間に有意の差を認めることができなかつた。一方、NBS値はそれぞれ76±43と98±24, 100±54と144±82および96±57と106±48 fmol/mg proteinとなり、羊膜のそれが陣痛発来例で未発来のそれに比し有意の減少($p < 0.02$)となることを認めた(表2)。

IV. ヒト子宮筋における oxytocin receptor に対する PGF_{2α} の影響

陣痛未発來の子宮筋をPGF_{2α}とpreincubateした後OXTのRRAを行うと、そのKd、NBS値はともに0.083±0.021 nM, 0.18±0.12 pmol/mg proteinとなつたが、一方、陣痛発來例のそれは0.352±0.15 nM, 0.23±0.15 pmol/mg proteinとなつた。したがつて陣痛未発來例ではOXT-Rの結合親和性がPGF_{2α}によって亢進することを示したことになる。同様にPGF_{2α}-Rに対するOXT効果を検討すると、陣痛未発來例でのKd、NBS値は300±142 pM, 32±19 fmol/mg proteinとなり、陣痛発來例のそれは212±183 pM, 21±10 fmol/mg proteinとなるため、この両者のいずれにおいても相違がないことを認めた(表3)。

V. ヒト羊膜、脱落膜における oxytocin receptor に対する prostaglandin F_{2α} の影響

表2 妊娠経過、分娩型式別にみた羊膜、脱落膜 oxytocin receptor の動態

	No. of cases	AMNIOTIC		DECIDUA	
		Kd (nM)	NBS (fmol/mg protein)	Kd (nM)	NBS (fmol/mg protein)
Ist trimester	5	0.308±0.210	108±96	0.327±0.100	98±42
IIInd trimester	8	0.195±0.069	80±30	0.256±0.077	101±57
Route of cesarean section					
elective	6	0.216±0.112*	104±84	0.170±0.084*	122±78
indicated	5	0.181±0.067	76±43*	0.160±0.082	98±24
OXT induced	5	0.238±0.057	100±54	0.231±0.067	144±82
PGF _{2α} induced	4	0.211±0.086	96±57	0.197±0.053	106±48

* Significantly different those of Ist trimester ($p < 0.02$) and *significantly lower than those of elective cesarean section ($p < 0.05$).

妊娠初期、中期および末期における羊膜、脱落膜 OXT-R に対する PGF_{2α} 効果をその Kd、NBS 値より求めた。その結果、羊膜における Kd 値は 0.279 ± 0.072 、 0.092 ± 0.039 および 0.071 ± 0.043 nM となり脱落膜のそれが、 0.293 ± 0.202 、 0.086 ± 0.043 および 0.074 ± 0.017 nM となつた。したがつて妊娠末期の羊膜、脱落膜においては OXT-R の結合親和性はともに PGF_{2α} によって亢進することを認めたことになる ($p < 0.05$)。一方、NBS 値は羊膜のそれが 93 ± 41 、 67 ± 33 および 85 ± 21 fmol/mg protein となり、脱落膜のそれが 110 ± 56 、 67 ± 33 および 85 ± 20 fmol/mg protein となるため、この両者の間に有意の相違がなく、また陣痛発来例のそれでは Kd、NBS 値とともに変動が認められなかつた（表3）。

考 案

従来、子宮の平滑筋収縮は actin および myosin filament を含有する収縮蛋白が主となり、一般に筋細胞内遊離 calcium (Ca^{++}) 濃度の増加によつて起つとされている。その際、OXT と PGF_{2α} とは妊娠経過に伴つて増加する adenosine triphosphate (ATP) 依存性 Ca^{++} の細胞内結合、ことに sarcoplasmic reticulum へのそれを阻止する一方、cyclic-3'5'-guanosine monophosphate (cGMP) を介して結合、貯留されている Ca^{++} 放出を刺激し、子宮筋収縮に与かるとされている¹¹⁾。さらに OXT と PGs との両者が分娩の発来と進行とに際して重要な制御因子となるとされるが、それの根拠については、たとえば、1) 妊娠末期に限

らず妊娠馬は OXT によって PGFM が急増し分娩発来をみる、2) 羊は妊娠末期に OXT を投与すると PGF_{2α} が放出され、 β_2 -mimetic agent によつて阻害をうけない¹⁸⁾²⁶⁾、3) 羊やラットの子宮筋では、OXT によつて dose dependent な PGF_{2α} 生成の促進をみる¹⁵⁾²⁷⁾、4) PGF_{2α} 負荷によつて progesterone ($\Delta^4\text{P}$) が消退し、子宮筋の estradiol receptor (E_2 -R) と OXT-R が増加し子宮収縮をみる¹⁰⁾、などの事実があげられている。したがつてこれらの哺乳動物では一応 OXT によつても PGF_{2α} 分泌は誘導され、また OXT の放出とこれに反応する PGF_{2α} の生成度合の如何によつて子宮収縮が誘発されることになる。したがつてこれを事実とすると、OXT は PGF_{2α} 分泌に対して直接的効果を示したものと考えられる。しかし現在、子宮筋の receptor level において OXT と PGF_{2α} との検討を同時に行ひ、それら相互の作用をみた報告がない。したがつてこの両者の共軸する機序の面からした分娩発来・進行との関連やその在り方についてはなお明らかではない。

そこで著者らは今回上述したごとく、まず対照として妊娠・分娩時のラットで OXT-R と PGF_{2α}-R との経日および経時的動態をみたうえ、ヒトの妊娠経過と分娩型式別のそれについてもそれぞれ検討した。その結果、(1) ラット子宮筋 OXT-R の結合親和性は、妊娠経過、分娩前後で変動がないこと、(2) OXT-R の結合能(部位数)は妊娠第20日より漸増し、分娩初期においてピークとなり分娩後急減すること、(3) PGF_{2α}-R はこの OXT-R

表3 羊膜、脱落膜および子宮筋 oxytocin receptorに対する prostaglandin F_{2α}の影響

	No. of cases	AMNIOTIC		DECIDUA		MYOMETRIUM	
		Kd (nM)	NBS (fmol/mg protein)	Kd (nM)	NBS (fmol/mg protein)	Kd (nM)	NBS (pmol/mg protein)
Ist trimester	5	0.279±0.072 (0.302±0.115)	93±41 (89±56)	0.293±0.202 (0.285±0.093)	110±56 (125±92)	0.301±0.121 (0.295±0.112)	0.25±0.21 (0.23±0.19)
The onset of labor before	6	0.071±0.043 (0.236±0.087)	129±62 (111±69)	0.074±0.017 (0.250±0.054)	85±20 (144±58)	0.083±0.021 (0.253±0.131)	0.18±0.12 (0.22±0.20)
after	5	0.139±0.091 (0.192±0.133)	54±9 (81±42)	0.203±0.045 (0.219±0.105)	77±14 (90±31)	0.352±0.150 (0.249±0.093)	0.23±0.15 (0.29±0.20)

* The values in parenthesis represent those of the control.

と比較して結合親和性が高く、結合能（部位数）が低下すること、またその結合能は妊娠第18—20日目に急増し、分娩終了後（第23日）もなお継続することを認めた。したがつて分娩発来時、ラットは子宮筋の receptor level で PGF_{2α} の増加が先行し、ついで OXT のそれをみることになる。一方、子宮筋細胞の核内△⁴P-R は妊娠第20日で消退を開始し、E₂-R は妊娠第22日目に急増し分娩開始後むしろ減少する³⁾とされている。したがつて分娩発来に際しては、まず血中△⁴P 濃度と呼応して子宮筋細胞内の△⁴P-R が消退し、ついで PGF_{2α}-R が増加し、ひき続いて血中 E₂、OXT 濃度と関係なく E₂-R が増加し、OXT-R の増加をみるとなる。ところで一般に、△⁴P と E₂ とは共軸して PGF_{2α} 生成系酵素、ことに phospholipase A₂ に作用しその生成と放出とに与かるとされている。しかし以上の坂元ら³⁾および今回の成績からすると、子宮筋細胞内△⁴P-R の消退は PGF_{2α}-R の増加にかかわることになる。事実、△⁴P の消退のみによつても PGs が放出される可能性はあるとされるが¹³⁾、E₂ が子宮筋の蛋白合成に与かり OXT-R 量を増加し、さらに actinomycin D によつてこれが阻害されるため²⁾、OXT-R の増加の機序の一部に E₂、ことに E₂-R を介するそれがかかわるので、この効果はすなわち messenger ribonucleic acid (mRNA) を介した OXT-R 蛋白合成の促進によるものと思われる。因みに蛋白合成阻害剤 cycloheximide や mRNA 合成阻害剤 actinomycin D はいずれも E₂誘導による PGF_{2α}

生成系を阻害しがたいとされている。

一方、ヒト子宮筋においても OXT-R の局在様式、作用機序、あるいは妊娠、分娩時の動態も漸く明らかにされつつある。すなわち、OXT の生理作用は OXT-R と結合することによって初めて起こり、またその作用の強弱は OXT-R に対する結合親和性の高低に左右されるとされるが、教室の検討成績も含めて²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、OXT-R は insulin, prolactin などの receptor と同様原形質膜に存在し、ヒト子宮筋においては OXT-R の結合親和性、結合能がともに妊娠末期に上昇し、陣痛発来後結合能が著しく減少する。しかし今回の分娩の型式別動態よりすると、ヒト子宮筋においては OXT-R の結合親和性と結合能ことに後者が妊娠末期に上昇し、陣痛発来後は誘発型式の如何にかかわらず結合能が減少し、結合親和性にこれが認めがたいし、また結合親和性、結合能が陣痛の発来後の時間に關係なく一律となる。また前述したごとく、ラットは分娩時 OXT-R 量は減少するが、これは分娩発来24時間後に初めて明らかになり、また陣痛未発来の子宮筋へ OXT を負荷すると OXT-R の結合能は有意に減少し、陣痛発来後の子宮筋でこれが認めがたい。しかも陣痛発来時の OXT と OXT-R との結合反応は子宮収縮と一致をみるとないともされている²⁾⁵⁾。したがつて分娩時 OXT はその receptor level で関連し、また OXT と OXT-R との結合が分娩発来にその役割を果している可能性が大きいことになる。因みに妊娠末期の子宮筋 OXT 感受性は非妊娠時のそれに

比し有意に増加し、その閾値は500—1,000mIU 対10—25mIU となるため²¹⁾、循環 OXT 濃度が低くても OXT-R の増加をみる場合には、子宮筋の OXT 感受性は上昇することになる。

ところで OXT によって PGF_{2α} の生成・放出がいずれも亢進して、陣痛発来をみるとされるが、この過程は OXT-R 量あるいは E₂/△⁴P 濃度に依存し、β₂-mimetic agent によって阻害をみるとがない²⁹⁾。さらに原形質膜での OXT と OXT-R との相互作用、すなわち結合反応が起こると速やかに PGF_{2α} 生成が亢進し、しかもこれが OXT の phospholipase A₂活性に作用するためのものともいわれる²⁴⁾。一方、これには E₂, △⁴P もかかわり、またこの両者は OXT の放出促進よりむしろ子宮筋の OXT 感受性すなわち OXT-R 数を増加し、PGF_{2α} の分泌促進を誘導するものとも考えられている¹¹⁾。またヒトでは一見すると分娩発来前後の循環 E₂, △⁴P 動態に変動を認めがたいが、子宮筋 receptor level のそれはラットのそれと同様、E₂-R 優位、△⁴P 消退となる⁶⁾。したがつて子宮筋細胞内では△⁴P の消退が PGF_{2α} あるいは PGF_{2α}-R の増加に係わる一方、E₂-R の増加がそれを介する E₂ 作用によつて OXT-R 増加を招くに至るものと思われる。他方ヒト子宮筋でも妊娠初期より PGF_{2α}-R が存在するが、その活性は、妊娠の経過や陣痛あるいは分娩の発来型式の如何によつて変動がなく、また OXT-R と比較して結合親和性は等しいが結合能は1/20—1/30となるため、ラットと同様、ヒトの陣痛発来もまた OXT による一次的作用によつて PGF_{2α} が増加し、ひき続いて子宮収縮をみるとする根拠は乏しくなるものと思われる。

さらに PGF_{2α} あるいはその receptor 増加が分娩発来の直接的、一次的因子としての役割を果すとするにはなお問題がある。すなわち妊娠ラットへ PGF_{2α} を投与しこれによつて流早産誘発をする場合、妊娠日数によつてその効果が異なり、1) △⁴P 濃度が最高となる妊娠第15日で PGF_{2α} 効果が認めがたく、2) △⁴P 消退が始まる妊娠第16—20日で早産し、3) これが E₂, OXT-R の上昇と一致し、△⁴P の投与によつて阻害され¹⁰⁾、4)

PGF_{2α} 投与と分娩発来との間に48時間の時間差があり、5) 妊娠第21日、すなわち OXT 効果が作用する時期で却つて PGF_{2α} は E₂ 同様、子宮筋の gap junction 形成に与かり²²⁾、この gap junction の増加が子宮収縮、ひいては分娩発来をみるとされる最後の過程にかかわる要素と考えられている。さらに、7) 陣痛未発来例の子宮筋でみると OXT-R の結合親和性は PGF_{2α} によつて有意に上昇するが、PGF_{2α}-R に対しては OXT の影響が認めがたい。したがつて妊娠末期における子宮筋 receptor は OXT-R が PGF_{2α} のそれを凌駕し、また PGF_{2α} はその receptor を介すことなく直接 OXT-R あるいは原形質膜に作用する、いわゆる “allosteric” 様効果によつて OXT-R を介する OXT の子宮収縮作用を修飾し、ひいてはそれが分娩発来に与かることになるものと思われる。

他方、ヒト羊膜、脱落膜にも OXT-R が存在し、その結合能は子宮筋におけるそれと同様、陣痛発来直後に最高となる。しかもこれを介して OXT の PGF, PGE の生成、分泌が促進されるため、ヒト羊膜、脱落膜もまた OXT と PGs との両者が、前述した子宮筋と同一作用の場となる可能性がある²⁰⁾²¹⁾。すなわち羊膜、脱落膜の OXT-R が増加すると OXT 感受性が上昇し、OXT と OXT-R 結合が亢進して PGs 生成を促進し、その結果、子宮筋の OXT 取り込みが増大して子宮収縮をみるとなる。これに関する著者らの結果は、ヒト羊膜、脱落膜にも OXT-R が存在し、その結合親和性は妊娠経過とともに上昇する一方、結合能に変動がなく、妊娠末期の子宮筋 OXT-R と比較すると結合能のみほぼ1/6—1/7となることを認めた。さらに自然陣痛発来後の帝切例では未発来のそれに比較し、羊膜、脱落膜 OXT-R の結合能が有意に減少し、経腔分娩例では発来型式と関係なく結合能はむしろ増加する傾向があり、PGF_{2α} を加えると陣痛未発来例に限つて OXT-R の結合親和性が有意に上昇する。したがつて分娩発来前後で羊膜、脱落膜中に存在する OXT-R もまた活性化され、子宮筋におけると同様これに PGF_{2α} がかかわるものと受けとれる。実際、ヒト羊膜、脱落膜では妊娠経過に伴つて PGs 生成量が増大する

1984年6月

深井他

863

が、その生成率は羊膜>脱落膜あるいは子宮筋の順である。しかも脱落膜のPGF生成はOXTによつて促進され、陣痛発来後最高となる一方、子宮筋ではこの効果が認めがたく²⁰⁾²¹⁾、またOXTによる子宮収縮ではPGF_{2α}濃度が上昇し、しかもこれは自然分娩例での動態と等しく、また頸管開大度に並行し¹⁵⁾、一方、PGs放出をみぬもので頸管開大や分娩進行が認めがたいとされている²¹⁾。したがつて子宮筋におけると同様、羊膜、脱落膜でもOXT-Rとの結合ならびにPGs生成亢進は、分娩発来にとつて一つの要素となる可能性は否定しがたい。

しかしヒトの分娩発来に際しては、PGF_{2α}の放出がOXT作用にとつての一次的要素となることなく、その結果となる可能性が大である。因みに分娩発来前後においてはPGF_{2α}産生率は羊膜で相違がなく、脱落膜で低下し²⁸⁾、またその代謝率はそのいずれにおいても低下をみる²³⁾ので、PGF_{2α}が分娩の発来にとつて第一要因となるとはみなしがたい。さらに問題は、1) 胎児側OXT濃度が分娩初期から上昇しており、しかも母体側濃度に比べて高値であり⁴⁾、2) また胎児由來の羊水中OXT濃度も妊娠末期に増量し、しかも生理活性型OXTも存在し¹⁾、3) OXTは胎盤を通過し¹⁶⁾、4) 子宮筋のOXT-Rに直接作用し、絨毛膜血管あるいは羊膜を通過し壁脱落膜にも拡散するとの立証があり、今後に残された研究課題である。

本論文の要旨は、昭和56年第33回、昭和57年第34回、昭和58年第35回日本産科婦人科学会総会学術講演会および昭和57年第55回日本内分泌学会総会においてそれぞれ発表した。

文 献

- 木村繁喜：ヒト胎児の生物活性型oxytocin分泌動態と分娩発来機構への関与。日産婦誌, 35: 1617, 1983.
- 坂元秀樹、深井 博、小山陽一、田 根培、高木繁夫：子宮筋におけるoxytocin受容体の動態に関する研究。日産婦誌, 33: 344, 1981.
- 坂元秀樹、高木繁夫、斉藤良治、*MucLusky, N.J. and Naftolin, F.*：妊娠ラット子宮筋の生化学並びに形態学的研究、殊にSex steroid receptorとGap Junction形成との分娩発来に果す役割について。日産婦誌, 35: 645, 1983.
- 高木繁夫、田 根培、坂元秀樹、萩原 寛、深井博：オキシトシン・レセプター：子宮収縮機構における役割。ホルモンと臨床, 30: 291, 1982.
- 高木繁夫、田 根培：分娩発来とオキシトシンの役割。産科と婦人科, 50: 675, 1983.
- 高木繁夫、田 根培：分娩周辺期における内分泌動態；1. 母児双方の内分泌動態とその意義。最新医学, 38: 1808, 1983.
- 高木繁夫、田 根培：分娩発来とその内分泌考証－その4－；ヒト胎児におけるoxytocin, vasoressin分泌とその意義。産婦世界, 35: 413, 1983.
- 高木繁夫、田 根培：分娩周辺期における内分泌動態；2. 子宮筋およびその隣接組織におけるホルモン・レセプターとその意義。最新医学, 38: 2490, 1983.
- 高木繁夫、田 根培：分娩発来とその内分泌考証－その6－；Prostaglandinsの生成・分娩動態とその作用機序。産婦世界, 35: 615, 1983.
- Alexandrova, M. and Soloff, M.S. : Oxytocin receptors and parturition. III. Increases in estrogen receptors and oxytocin receptor concentrations in the rat myometrium during prostaglandin F_{2α}-induced abortion. Endocrinology, 106: 739, 1980.
- Carsten, M.E. : Calcium accumulation by human uterine microsomal preparation: Effects of progesterone and oxytocin. Am. J. Obstet. Gynecol., 133: 598, 1979.
- Castracane, V.D. and Jordan, V.C. : Considerations into the mechanism of estrogen-stimulated uterine prostaglandin synthesis. Prostaglandins, 12: 243, 1976.
- Challis, J.R.G. and Mitchell, B.F. : Hormonal control of preterm and term parturition. Semin. Perinat., 5: 192, 1981.
- Chan, W.Y. : Relationship between the uterotonic action of oxytocin and oxytocin action and release of PG activity in isolated non-pregnant and pregnant rat uteri. Biol. Reprod., 17: 541, 1977.
- Chan, W.Y. : The separate uterotonic and prostaglandin releasing actions of oxytocin. Evidence and comparison with angiotensin and metacholine in the isolated rat uterus. J. Pharmacol. Exp. Ther., 213: 575, 1980.
- Dawood, M.Y., Lauersen, D., Trivedi, O., Ylikorkala, O. and Fuchs, F. : Studies on oxytocin in the baboon during pregnancy and delivery. Acta Endocrinol., 91: 704, 1979.
- Den, K., Sakamoto, H., Kimura, S. and Takagi, S. : Study of oxytocin receptor: II. Gestational changes in oxytocin activity in the

- human myometrium. *Endocrinol. Japon.*, 28 : 375, 1981.
18. *Forsling, M.L., MacDonald, A.A. and Ellen-dorf, F.* : The neuro-hypophyseal hormones. *Anim. Reprod. Sci.*, 2 : 43, 1979.
 19. *Fuchs, A.-R.* : Prostaglandin effects on rat pregnancy. I. Failure of induction of labor. *Fertil. Steril.*, 23 : 410, 1972.
 20. *Fuchs, A.-R., Husslein, P. and Fuchs, F.* : Oxytocin and the initiation of human parturition. II. Stimulation of prostaglandin production in human decidua by oxytocin. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 141 : 694, 1981.
 21. *Fuchs, A.-R., Fuchs, F., Husslein, P., Soloff, M. S. and Fernstrom, M.J.* : Oxytocin receptors and human parturition: A dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science*, 215 : 1396, 1982.
 22. *Garfield, R.E., Kannan, M.S. and Daniel, E.E.* : Gap junction formation in myometrium. Control by estrogens, progesterone and by prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, 238 : 681, 1980.
 23. *Keirse, M.J.N.C.* : Endogenous prostaglandins in human parturition. In *Human Parturition*. (eds. M.J.N.C. Keirse, A.B.M. Anderson and J. Bennebroek Gravenhorst), 101. Martinud Nijhoff Pub., Hague/Boston/London, 1979.
 24. *McCracken, J.A.* : Hormone receptor control of prostaglandin $F_{2\alpha}$ secretion by the ovine uterus. In *Advance in Prostaglandin and Thromboxane Research*. vol. 8, (eds. B. Samuelsson, P.W. Ramwell and R. Paoletti), 1329. Ravan Press, New York, 1980.
 25. *Minh, H.N., Doubin, D., Smadja, A. and Orcel, L.* : Fetal membrane morphology and circulation of the liquor amni. *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 10/4 : 213, 1980.
 26. *Mitchell, M.D., Flint, A.P.F. and Turnbull, A. C.* : Stimulation by oxytocin of prostaglandin F levels in uterine venous effluent in pregnant and puerperal sheep. *Prostaglandins*, 9 : 47, 1975.
 27. *Roberts, J.S., McCracken, J.A., Gavagan, J.E. and Soloff, M.S.* : Oxytocin stimulated release of prostaglandin $F_{2\alpha}$ from ovine endometrium *in vitro* : Correlation with estrous cycle and oxytocin-receptor binding. *Endocrinology*, 99 : 1107, 1976.
 28. *Satoh, K., Yasumizu, T., Kawai, Y., Ozaki, A., Wu, T., Kinoshita, K. and Sakamoto, S.* : *In vitro* production of prostaglandin E, F and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ by human pregnant uterus, decidua and amnion. *Prostaglandins and Medicine*, 6 : 359, 1981.
 29. *Sharma, S.C. and Fitzpatrick, R.J.* : Effect of estradiol-17 β and oxytocin treatment on prostaglandin $F_{2\alpha}$ release in the anestrous ewe. *Prostaglandins*, 6 : 97, 1974.
 30. *Soloff, M.S., Alexandrova, M. and Ferstrom, M. J.* : Oxytocin receptors: Triggers for parturition and lactation? *Science*, 204 : 1313, 1979.

(No. 5362 昭58・9・19受付)