

第68群 性器の生理・病理 I (407~412)

407. 子宮筋収縮系における高濃度 estrogen progesterone, DHAS の作用

(奈良医大)

小坂井秀宣, 高山 辰男, 飯岡 秀晃
平岡 克忠, 森山 郁子, 一條 元彦

目的: ヒト妊娠個体特に子宮筋組織に局在する著しく高濃度の estrone, estradiol, estriol, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate (以下 E₁, E₂, E₃, P, DHAS と略す) などが妊娠維持, 分娩発来機序にいかなる関連, 意義を有するかについて検討した。

方法: 1) ヒトおよびラット子宮筋切片の in vitro isometric contraction, 2) ラット子宮筋の PGE₂, PGF_{2α}, Oxytocin 作用時の dose response curve, 3) ラット子宮筋の 10⁻⁵~10⁻²M Ca²⁺ 濃度下における K contracture の dose response curve, 4) ヒト子宮筋より抽出した actomyosin の超沈殿現象などにおよぼす上記高濃度ホルモンの作用を検討し, これらの子宮筋収縮制御系への関与を解析した。

成績: 1) E₁, E₂, E₃, P は 10⁻⁶~10⁻⁵M でヒトおよびラット子宮筋収縮を抑制した。特に E₂ は著明な抑制作用を有した。2) DHAS は 10⁻⁶~10⁻⁴M でヒト子宮筋に著明な収縮増強作用を示した。3) E₂, P は PGE₂, PGF_{2α}, Oxytocin のヒト, ラット子宮筋収縮作用を抑制し, その dose response curve を右方移動させた。4) E₂, P は 10⁻⁵~10⁻²M の外液 Ca²⁺ による K contracture を抑制し, その dose response curve を右方移動させた。5) E₁ および結合型 estrogen である Premarin は, 10⁻⁴M でヒト子宮筋 actomyosin の超沈殿現象を抑制した。6) しかし E₂, E₃, P, DHAS, PGE₂, PGF_{2α} はいずれもヒト子宮筋 actomyosin の超沈殿現象には著明な影響を与えなかつた。これに関してはなお別の実験系で検討中である。

独創点: 妊娠時子宮筋は高濃度 steroids 環境下に存在するが, そのような条件下で子宮筋の収縮生理検討した報告に接しない。本研究は子宮筋には単に P block のみでなく E block も存在すること, DHAS はこれを解除する作用を有し両者の関与は従来説になかつた新しい分娩発来機序の成立を示唆する。

質問 (順天堂大) 橋本 武次

子宮収縮曲線の基線が上昇しているのは, どんな意味がありますか?

回答 (奈良医大) 小坂井秀宣

ヒト子宮筋収縮に及ぼす DHAS の促進では時に base line が上昇することがありますが, 一般には base line が一定した条件下で, なお収縮促進が認められます。

質問 (防衛医大) 永田 一郎

大量のエストロジェンが筋収縮を抑制する現象は, 通説の生理現象で S/P 比増大が分娩発来の trigger によるということとどうむすびつけられますか? 少量のエストロジェンが筋収縮を抗進するといわれていたもので, 少量についてはうなずけますが, あえてこの大量のパラドキシカルな実験の結果と実験の現象との間がむすびつきにくいように思いますが……。

回答 (奈良医大) 一條 元彦

E₁, E₂, E₃, P などすべてが集つて始めて子宮筋を抑制する充分量の steroids となる。DHAS が, 子宮筋を収縮する方向に働くのは分娩発来機序に関連しているだろう。そうすると DHAS → 他の steroids への転換酵素の動態がキーをにぎることになるかを実験を進めております。

質問 (佐賀医大) 瓦林達比古

ヒト子宮筋の採取場所と, 自発性収縮を記録する手順について詳しくお聞かせ下さい。

回答 (奈良医大) 小坂井秀宣

ヒトの標本としては子宮筋腫摘出時のものを用い, できるだけ正常組織と思われる体部筋を使用しております。又, 帝王切開術時の lower segment をも筋収縮の標本としております。ヒト子宮筋においては, 自発収縮を導きだすことはなかなか困難であり, 今回我々の収縮実験では電気刺激を与えることによつて研究をすすめました。

質問 (日本医大) 高橋 通

① DHAS について, 人子宮筋では, 妊娠と非娠ともに子宮筋の収縮をおこしているものを示されたが, 両者に差がないと考えてよいでしょうか。

② Term の妊婦に, DHAS を静注すると, ある程度たつてから子宮収縮をおこすとおもいますが, これは DHAS の直接作用か, E₂ に転換されてからのものなのかどちらとお考えでしょうか。

回答 (奈良医大) 小坂井秀宣

ヒト子宮収縮に及ぼす DHAS の作用は部位によ

り、ホルモン環境のちがいに、収縮促進の場合と抑制の場合とがあり DHAS の作用は多岐にわたっておりさらに今後検討していかねばならない問題かと思われま。

408. 子宮筋における収縮-弛緩の調節機構

(熊本大)

東 憲次, 松井 和夫, 前山 昌男
(同・第一薬理) 宮本 英七

平滑筋においては、分子量2万のミオシン軽鎖のリン酸化・脱リン酸化反応が収縮・弛緩と相関し、ミオシン軽鎖キナーゼが収縮機構に関与していると示唆されている。そこで子宮筋における収縮-弛緩調節機構を検討するため、ブタ子宮筋よりミオジン軽鎖キナーゼを精製しその性質を調べた。

ブタ子宮筋細胞上清分画より、硫酸分画・ゲル濾過・カルモデュリン親和性、DEAE-セルロースカラムを用い、ミオシン軽鎖キナーゼを精製し、性質を調べた。さらに、同組織より cAMP 依存性プロテインキナーゼを精製し、両キナーゼの相互作用についても検討した。

子宮筋から均質なまでに精製したミオシン軽鎖キナーゼは、分子量13万の単一のペプチド鎖であった。回収率から補正すると、組織中濃度は $0.85\mu\text{M}$ であった。精製酵素は、cAMP 依存性プロテインキナーゼでリン酸化を受け、カルモデュリンに対する親和性を減じたが、リン酸化能の最大活性には影響がなかった。さらに、飽和量以下のカルモデュリン存在下では、非リン酸化酵素も Ca^{2+} に対する親和性が約10倍減少したが、リン酸化酵素はさらに減少し35倍に達した。また、この条件下で活性を経時的に調べると、リン酸化酵素は非リン酸化酵素に比べて、約1/4の低い活性を示した。

以上の結果から、子宮筋の収縮-弛緩機構には、リン酸化反応による調節機構が存在していることが考えられる。ミオシン軽鎖キナーゼの cAMP 依存性プロテインキナーゼによるリン酸化反応は、臨床的に β -アドレナリン性作動薬の子宮筋弛緩作用機構を示すものと考えられる。

質問

(日本医大) 鈴村 正勝

子宮の myosin 軽鎖は、横紋筋の H, L merromyosin のどれに相当するものと考えられますか？

回答

(熊本大) 東 憲次

ミオシン軽鎖は HMM に含まれている。

質問

(山形県立新庄病院) 経塚 光夫

ミオシンのリン酸化と収縮張力とは必ずしも相関し

ないというデータも出ていますが、先生はどうお考えでしょうか？

回答

(熊本大) 東 憲次

リン酸化説での、in vivo における discrepancy について

私の実験も in vitro での結果であり、文献的にも phosphorylation theory を in vivo できちんと証明したものは無いと思う。

409. 胎盤付着部における子宮筋蛋白質リン酸化酵素、カルモデュリンの動態

(熊本大)

松井 和夫, 東 憲次, 伊藤 昌春
吉村 寿博, 中村 敏光, 川崎 憲欣
片淵 秀隆, 前山 昌男

(同・第一薬理) 宮本 英七

目的：蛋白質リン酸化反応が、子宮筋の収縮弛緩に関与することが示唆されている。我々は、子宮筋のミオシン軽鎖リン酸化酵素 (MLCK) 活性の女性ホルモンによる変動、さらに妊娠経過に伴い、MLCK の増加と cAMP 依存性蛋白質リン酸化酵素 (APK) の減少という酵素の解離現象を見出し、報告した。ところで子宮筋の胎盤付着部と非付着部では、膜電位及びその伝播に差異があると報告されている。今回、我々はその両者間での収縮性に関する検討を行なう為、MLCK, APK 活性及び MLCK の活性因子であるカルモデュリン (CaM) 量を測定した。

方法：妊娠28日目の家兎より子宮筋を分離し、肉眼的に胎盤付着の有無により分け、ホモジナイズ後、細胞上清分画を得た。一部は DEAE-セルロースカラムにかけ、酵素活性は放射性 ATP を用い、CaM は MLCK の活性は放射性 ATP を用い、CaM は MLCK の活性化能により測定した。

成績：(1) 湿重量当り、単位蛋白量当りの MLCK 活性は、付着部で非付着部より有意に高値を示した。(2) 基質にヒストン、プロタミンを用いた時の APK 活性は、湿重量当り、単位蛋白量当りで両者間に差はなく、cAMP への依存性にも変化はなかった。DEAE-セルロースカラム溶出によるアインザイムパターンに差を認めなかった。(3) CaM 量は胎盤付着部で有意に高値であった。以上の結果は、胎盤付着部で Ca^{2+} 依存性蛋白質リン酸化反応が亢進しており、子宮筋が胎盤非着部に比べて、高い収縮能力を保持していることを示唆している。

独創点：胎盤付着部の蛋白質リン酸化反応の検討は