

Prostacyclin (PGI₂) の妊娠ラット子宮収縮に 及ぼす影響の基礎的研究

山形大学医学部産科婦人科教室 (主任: 広井正彦教授)

千 村 哲 朗

A Basic Study of the Oxytotic Effect of Prostacyclin on the Uterine Muscle of Pregnant Rats

Tetsuro CHIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata
(Director: Prof. Masahiko Hiroi)

概要 PGI₂の妊娠ラット子宮筋への影響を子宮収縮および cyclic nucleotides 変動より検討した。

1) 妊娠子宮収縮 (in vitro) への PGI₂投与では刺激作用を示し, その oxytotic potency は PGE₁-analog (ONO-802) > PGF_{2α} > PGI₂であった。

2) 5-lipoxygenase inhibitor (AA-861) の子宮収縮抑制作用は, LTC₄ > PGI₂ > oxytocin > PGF_{2α} > LTD₄ > ONO-802の順位を示し, これら薬物と ONO-802同時投与下での AA-861の抑制は LTD₄・LTC₄ > oxytocinであった。Terbutaline の各 oxytotics に対する抑制は, 全例に < 2min. に認められたが, 各 oxytotics への ONO-802投与下での抑制は, oxytocin, ONO-802投与例で弱かった。

3) 各薬物投与前後の bath medium 中の cyclic nucleotides の変動では, PGI₂投与時に c-AMP, c-GMP 共に増加を示し他の oxytotics とは異なつた pattern を認めた。この傾向は PGI₂ + 他剤 (terbutaline, ONO-802, AA-861) 投与時にも認められた。

Synopsis The effects of prostacyclin (PGI₂) on the uterine muscle of pregnant rats were studied in terms of uterine contraction and the variation in cyclic nucleotides.

The following results were obtained:

1) The administration of PGI₂ stimulated the pregnant uterine muscle (in vitro). The oxytotic potency of PGE₁-analog (ONO-802) was greatest, followed in order by that of PGF_{2α} and PGI₂.

2) The effect of 5-lipoxygenase inhibitor (AA-861) on uterine contraction was greatest under the administration of LTC₄, followed in order by PGI₂, oxytocin, PGF_{2α}, LTD₄ and ONO-802. The effect of AA-861 was greater under the simultaneous administration of LTD₄/LTC₄ and ONO-802 than under the simultaneous administration of oxytocin and ONO-802. Terbutaline exerted the inhibitory effect on each of the oxytotics within two minutes in all cases. Its inhibitory effect on the oxytotics was slight in the cases to which oxytocin or ONO-802 was administered.

3) Changes in cyclic nucleotides in the bath medium were determined before and after the administration of each drug. When PGI₂ was administered, both c-AMP and c-GMP increased and showed a pattern which was different from that for other oxytotics. This tendency was also observed when PGI₂ and other drugs (terbutaline, ONO-802 and AA-861) were administered together.

Key words: Prostacyclin • Uterine contraction • Cyclic nucleotides

結 言

妊娠中の特殊な生理的状態の背景のもとに, 多種類の prostaglandin compound が子宮の各組織で合成され, 子宮平滑筋や子宮頸部に対し特異的反応をもたらすことは, classical PGs (PGF_{2α}, PGE₂) を始めとして多くの報告で認められてきた。

一方, endoperoxide PGH₂の代謝産物で, かつ short-lived PG compound (prostacyclin, PGI₂, thromboxane A₂, TXA₂) の子宮筋に対する反応が注目されるが, TXA₂の子宮筋刺激作用は Wiqvist et al. (1979)¹⁰⁾により報告された。PGI₂に関しては, 子宮筋への刺激および抑制の両作用が報告されている^{5)~12)}。PGI₂の子宮血流調節への重要

な役割は否定できないが(Wallenberg, 1981), 子宮収縮制御機構への PGI_2 の関与は cyclic nucleotides との関係からも注目されるが, その詳細は不明である。

したがって, ここでは, PGI_2 の妊娠子宮筋への影響を動物実験より基礎的検討を行ったので報告する。

研究方法

性周期の確認された Wistar 系妊娠ラット (妊娠19~21日目) を用い, エーテル麻酔下で開腹, 子宮を摘出し以下の項について検討した。

1) 子宮収縮 (in vitro) 導出法¹⁾

摘出子宮より胎仔・胎盤を除去し, 直ちに恒温槽内で 34°C に加温一定し, 100%酸素を飽和した Krebs 液中に保生した。

子宮腔内に condom-rubber balloon (約 1.8~2.0ml) を挿入し固定した。収縮圧は polyethylene tube に接続され生理食塩水を満たし transducer にて電気的変換し polly graph (日本光電製 RM-45) にて導出・記録した。Bath 内の子宮収縮は約20分間放置し, 収縮波が安定した状態で実験を開始した。

Bath medium への投与薬物は, PGI_2 , PGE_1 -analog (ONO-802), $\text{PGF}_{2\alpha}$, AA-861, terbutaline, oxytocin, LTC_4 ・ LTD_4 であり, 投与量は

0.01~120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である ($N=60$)。

2) Cyclic nucleotides 測定法

上記薬剤投与時の bath medium 内の c-AMP, c-GMP 変動を, すでに報告¹⁾したと同様の RIA 法 (c-AMP-125, c-GMP-125, Hoechst) により測定した ($N=54$)。

成 績

1) PGI_2 と子宮収縮

子宮摘出約20分後, irregular contraction の状態下に PGI_2 0.5~10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を投与し dose-response を検討した (図1)。投与直後より刺激効果を認めたが, maximum response は $>3 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり, その反応は $\text{PGF}_{2\alpha}$, ONO-802 に比し弱い (図2)。これら各 oxytocics の dose-response を総括すれば (図3), oxytocic potency は $\text{ONO-802} > \text{PGF}_{2\alpha} > \text{PGI}_2$ である。

2) 抑制物質との関係

AA-861 の子宮収縮抑制作用の検討 (図4) では, 各 oxytocics 投与時に認められるが, inhibition time の比較からの AA-861 の potency は $\text{LTC}_4 > \text{PGI}_2 > \text{oxytocin} > \text{PGF}_{2\alpha} > \text{LTD}_4 > \text{ONO-802}$ である。Terbutaline の子宮収縮抑制作用は各 oxytocics 投与下で $<2\text{min.}$ に全例認められた (表1)。また各 oxytocics + ONO-802 投与下における AA-861 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 投与時の各抑制反応の比較で

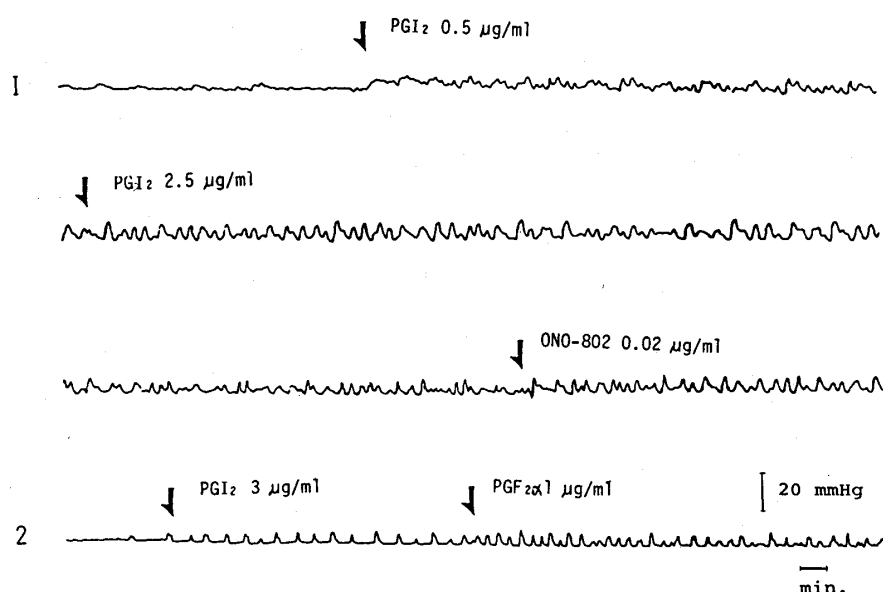


図1 A continuous recordings of effect of $\text{PGF}_{2\alpha}$ and ONO-802 on rat uterine contraction (1)

Effects of PGI_2 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ on rat uterine contraction (2)

は, oxytocin 投与時にその抑制力は弱く, LTD₄・LTC₄投与時に強力であった(表1)。同様に各 oxytocics+ONO-802投与下における terbutaline (0.25 μ g/ml) 投与時の各抑制反応の比較では,

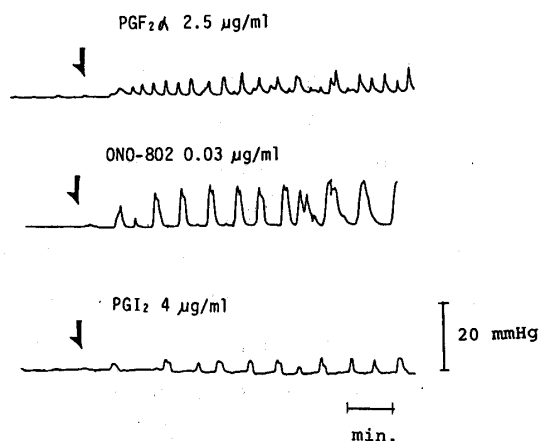


図2 Stimulation of rat myometrial contractility by PGF_{2α}, PGE₁ analog and PGI₂

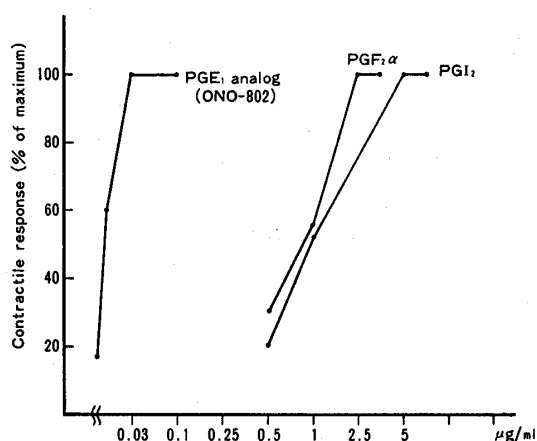


図3 Comparison of the contractile response of the rat uterus to increasing concentrations of various prostaglandins

ONO-802, oxytocin 投与時に弱かった(表1)。他の oxytocics では control と変らない。

3) Cyclic nucleotides の変動

各薬物投与前および投与30分後の bath medium 中の c-AMP, c-GMP の percentchanges を図5に示す。Terbutaline 投与時に c-AMP, c-GMP とともに最大の変化を認めるが, PGI₂投与では c-AMP (+15.91%), c-GMP (+4.09%) を示した。一方, PGI₂投与下への terbutaline (0.25 μ g/ml), ONO-802 (0.02 μ g/ml), AA-861 (10 μ g/ml) 各投与60分後の変動では(図6), 各群ともに c-AMP, c-GMP とともに上昇傾向を認め, その変化率の比較で c-AMP は terbutaline>ONO-802>

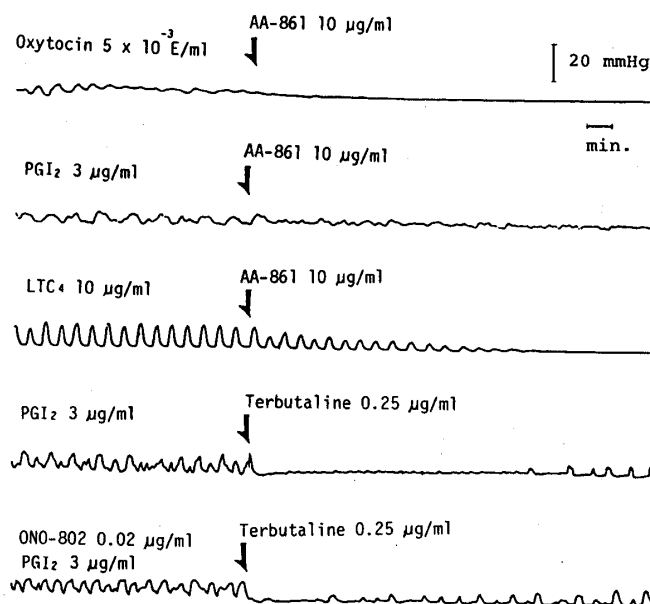


図4 Effect of AA-861 and terbutaline on the stimulated contraction of pregnant rat uterus as influenced by various oxytocics

表1 Effect of AA-861, terbutaline and PGE₁ analog on rat uterine contractions

Uterine contractions	Inhibition time (min.)		Addition of ONO-802 response (0.02 μ g/ml)	
	Addition		AA-861 Group	Terbutaline Group
Spontaneous	AA-861 (10 μ g/ml)	Terbutaline (0.25 μ g/ml)		
Oxytocin (5 $\times$ 10 ⁻³ /ml)	<13.5	<2.0	(+)	(+)
PGF _{2α} (2.5 μ g/ml)	<18.5	"	(+)	(+)
PGI ₂ (3 μ g/ml)	<20.5	"	(+)	(+)
ONO-802 (0.02 μ g/ml)	<18.0	"	(+)	(+)
LTD ₂ (10 μ g/ml)	<28.0	"	(+)	(+)
LTC ₄ (10 μ g/ml)	<25.5	"	(-)	(+)
	<15.5	"	(-)	(+)

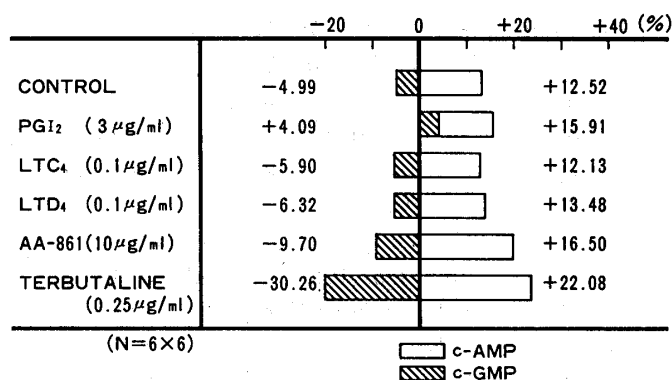


図5 Percentchanges of c-AMP and c-GMP in the bath-medium following administration of drugs (after 30min.)

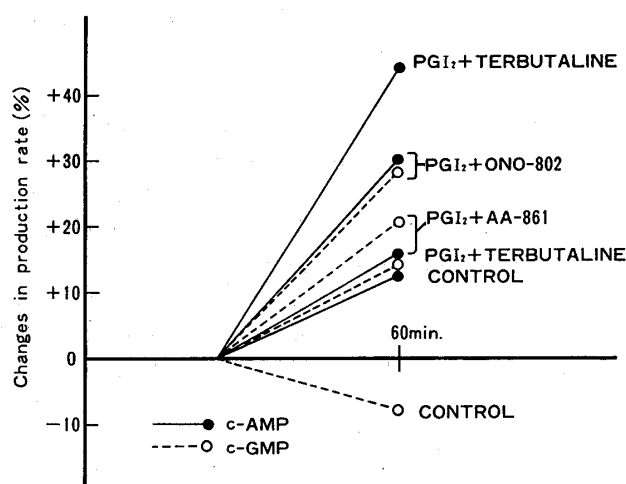


図6 Percentchanges of cyclic nucleotides in the bath-medium following administration of drugs (after 30min.)

PGI₂: 3µg/ml TERBUTALINE: 0.25µg/ml
ONO-802: 0.02µ/ml AA-861: 10µ/ml

AA-861, c-GMPでONO-802>AA-861>terbutalineであつた。

考 案

PGE and PGF seriesの妊娠ラット子宮への刺激作用は、Bergström et al. (1968)の報告以来認められているが、PGI₂と子宮収縮の関係では、ラット子宮筋でのPGI₂-like substanceの合成(Williams et al., 1978)や6-keto-PGF_{1α}の大量の存在が報告(Fenwick et al., 1977, Jones et al., 1977)されてきた。PGI₂の子宮筋への作用は、biphasic characterが報告され、実験背景により異なつた成績が認められる。In vitroの実験によ

れば、PGI₂ 2~50µg/mlで子宮筋への刺激作用を示し(Omini et al., 1977, Williams et al., 1979¹²⁾, Phillips et al., 1980), PGF_{2α}・oxytocinの刺激作用はPGI₂によつて増強されるが、PGI₂の刺激効果は6-keto-PGF_{1α}に比し80倍強いという¹²⁾。Gimeno et al. (1983)³⁾によれば、PGI₂の刺激波は、PGF_{2α}投与時と類似し、これらの反応はindomethacin投与下でも認められ、これは他のPG産生によるものではないことを示唆した。一方、PGI₂の刺激作用はPGE₂に比較し弱く、その作用は6-keto-PGF_{1α}による可能性も報告⁶⁾されたが、6-keto-PGF_{1α}の刺激作用のpotencyは弱く¹²⁾、PGI₂自体の反応と考えたい。

PGI₂の子宮収縮の抑制作用に関しては、ヒト非妊娠時子宮筋(in vivo)の自然収縮波⁶⁾や、最初は刺激作用を示すが次いで抑制作用を示した報告(Wikland et al., 1984), またin vivoで明らかな作用を認めない報告(Mäkräinen et al., 1982, Wilhelmsson et al., 1981)もある。これらPGI₂の反応に関するbiphasic characterについては、実験背景の相違によるのか、PGI₂代謝産物である6-keto-PGF_{1α}や6-keto-PGE₁の複合作用によるのかその本体は不明である。

今回の成績では、ラット妊娠子宮筋へのPGI₂投与でdose-response的に刺激作用を認め、3µg/mlの低濃度でmaximumに達し、そのoxytocic potencyはONO-802>PGF_{2α}>PGI₂>LTD₄・LTC₄であつた。Vesin et al. (1979)⁸⁾によるラット子宮筋での各種contractile agentsのpotencyはPGF_{2α}>PG₂>PGI₂>6-keto-PGF_{1α}と報告され、今回の成績と一部同傾向を示している。平滑筋における収縮弛緩機構での細胞内c-AMP・Ca⁺⁺の動態は、基本的問題であるが(Anderson, 1978), PGsの関与の詳細は明らかではない。細胞内c-AMPの増加と子宮筋弛緩は部分的に相関し(Marshall et al., 1973), 理論的にはoxytocic PGsは細胞内c-AMPを減少させ、PGI₂では増加させ、c-AMPの増加は収縮と関連する。しかし、子宮収縮の制御機構におけるc-AMPの役割で定説はいまだなく、exogenous PGI₂によるcyclic nucleotides産生と子宮収縮への関連性を論ずる

ことには多くの問題点がある。

Vesin et al. (1979)⁸⁾は、PGE₂より PGI₂が子宮筋の adenylate cyclase system に対する強力な activater であることを報告したが、今回の成績では PGI₂投与時の c-AMP, c-GMP とともに増加傾向を認め、これらはすでに報告¹⁾²⁾した oxytocics での c-AMP の減少傾向, c-GMP の増加傾向, tocolytic agents での c-AMP の増加傾向, c-GMP の減少傾向の成績と異なる結果であった。理論的には、both cyclic nucleotides の高濃度下では、子宮筋は弛緩方向に進行すると考えられるが (Miles et al., 1980), 今回の PGI₂投与下での cyclic nucleotides 産生からは、抑制 pattern を認めたのに反し、実際の子宮収縮波は刺激 pattern であった。

5-lipoxygenase inhibitor (AA-861) の PGI₂刺激波に対する抑制効果の検討では、LTC₄, LTD₄ の刺激波に抑制作用²⁾を認めたと同様に PGI₂刺激波を容易に抑制した。これは、AA-861が部分的に cyclooxygenase products をも直接的または間接的に抑制する作用に基づくものと考えられる。しかし、抑制の potency は β_2 -stimulants には劣るものであった。

以上、PGI₂の妊娠ラット子宮筋に対する作用を子宮収縮性状と cyclic nucleotides の両面から検討したが、PGI₂の oxytocic action は PGE₂・PGF series に比較し弱く、分娩時の羊水中・血中の変動も少なく (Mitchel, 1981⁴⁾, Turnbull et al., 1979), 子宮収縮制御の面からの役割は小さいといえよう。子宮筋での PGI₂産生の生理的意義は不明の点が多いが、細胞内 cyclic nucleotides と関連し、その調節への関与は今後さらに解明される必要がある。

文 献

1. 千村哲朗：子宮収縮の抑制。第28回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会特別講演要旨, 1980.
2. 千村哲朗：アラキドン酸代謝抑制物質の子宮収縮に及ぼす影響。日産婦誌, 37: 2309, 1985.

3. Gimeno, A.L., Chaud, M., Bonacossa, A., Franchi, A.M. and Gimeno, M.F.: Prostacyclin induces surprising long-lasting motility in quiescent uterine strips (indomethacin-treated) isolated from ovariectomized rats. Prostaglandins, 26: 663, 1983.
4. Mitchel, M.D.: In: Clinical pharmacology of prostaglandins (eds. P.J. Lewis and J. O'Grady), 121. Raven Press, New York, 1981.
5. Omini, C., Pasargiklian, R., Folco, G.C., Fano, M. and Berti, F.: Pharmacological activity of PGI₂ and its metabolite 6-oxo-PGF_{1 α} on human uterus and Fallopian tubes. Prostaglandins, 15: 1045, 1978.
6. Omini, C., Folco, G.C., Pasargiklian, R., Fano, M. and Berti, F.: Prostacyclin (PGI₂) in pregnant human uterus. Prostaglandins, 17: 113, 1979.
7. Sanquer, C.J. and Bennet, A.: PGI₂ and PGE₂ selectively antagonise response to excitatory PG:s in human isolated myometrium. Abstractbook, 101. Fourth International Prostaglandin Conference, Washington D.C., 1979.
8. Vesin, M.-F., Khac, L.D. and Harbon, S.: Prostacycline as an endogenous modulator of adenosine cyclic 3,5-monophosphate levels in rat myometrium and endometrium. Mol. Pharmacol., 16: 82, 1979.
9. Wilhelmsson, L., Lindblom, B. and Wqvist, N.: The human uterotubal junction: Contractile patterns of different smooth muscle layers and influence of PGE₂, PGF_{2 α} and PGI₂ in vitro. Fertility and Sterility., 32: 303, 1979.
10. Wqvist, N., Lindblom, B. and Wilhelmsson, L.: The patho-physiology of primary dysmenorrhoea. Research and Clinical Forums, 1: 47, 1979.
11. Wikland, M., Lindblom, B., Hammarström, S. and Wqvist, N.: The effect of prostaglandin I₂ on the contractility of the term pregnant human myometrium. Prostaglandins, 26: 905, 1983.
12. Williams, K.I., El-Tahir, K.E.H. and Marcinkiewicz, E.: Dual actions of prostacyclin (PGI₂) on the rat pregnant uterus. Prostaglandins, 17: 667, 1979.

(No. 5894 昭61・1・14受付)