

着床周辺期のラット子宮内膜における sex steroids, prostaglandins の receptor 動態に関する検討

日本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 高木繁夫教授)

高 橋 徹

Chronological Changes in Sex Steroids and Prostaglandins Receptor Concentrations in Rat Endometrium during Peri-implantation Period

Toru TAKAHASHI

Department of Obstetrics and Gynecology Nihon University School of Medicine, Tokyo

(Director : Prof. Shigeo Takagi)

概要 着床現象の制御機構内では、胞胚の受入れ側である子宮内膜の変化が円滑に行われることも重要であり、それに一連の内分泌因子が係わっているものと考えられる。そこでラット・モデルを用い、estradiol(E_2), progesterone (P_4) と prostaglandin E_2 , $F_{2\alpha}$ (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$) の子宮内膜における receptor (R) 動態を同時に、定量的に求めたうえ、着床周辺期における相互の作用機序を検討し、以下の成績を得た。すなわち、1) 妊娠第0日から第9日の子宮角組織中の nuclear E_2 R (E_2 RN), P_4 R (P_4 RN) の結合部位数 (NBS) は平均0.15~0.70, 0.15~0.75pmol/mg protein の間で推移する。着床側の E_2 RN 量は着床が完了する第5日まで増加し、その後は減少して対側の非着床側より低くなる。一方、 P_4 RN は着床直前から漸増し始め、着床成立後明らかに増加して非着床部より高くなる、ことが認められた。2) 同期間における PGE_2 -, $PGF_{2\alpha}$ -R の NBS は20.0~50.0, 14.0~40.0fmol/mg protein の間で推移し、着床側の PGE_2 -R 量は第5日まで漸減し低い、第6日から増加して非着床側より高くなる。一方、着床側の $PGF_{2\alpha}$ -R は非着床側より常に高く、第3日から漸増し第6日にピークとなるが以後は急減することが認められた。さらに、着床部とその周辺部との PGs の特異的結合分布を比較したが、3) PGE_2 結合は第5日の着床部で減少し、逆に周辺部で高いが、 $PGF_{2\alpha}$ 結合はこれと対蹠的に第5日の着床部で増加し周辺部で極めて低い。また indomethacin の結合分布は、着床時に増加するが両部で相違がないことが認められた。したがって、 E_2 , P_4 とそれぞれのレセプターの結合反応の昂進に引き続き、子宮内膜あるいは胞胚における PGs の生成・分泌、そして着床部の内膜における PGs-R との反応性の昂進が起こり、それが胞胚の接着・定位、引き続き脱落膜化に段階的、選択的に作用し、着床現象の完成に関与しているものと思われる。

Synopsis Successful completion of implantation requires coordinated functional synchronism of fertilized egg and endometrium. In the present study, these synchronized changes were analyzed by chronological changes in estradiol (E_2), progesterone (P_4) and prostaglandin E_2 and $F_{2\alpha}$ (PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$) receptor (R) concentrations in various sites in rat endometrium during the peri-implantation period. Unilaterally pregnant horn prepared by tubal ligation was also used. The results obtained: Nuclear E_2 R (E_2 RN) increased in the first 5 days of the fertilized cycle but decreased after that in the pregnant horn. P_4 RN, on the other hand, continued to increase throughout the period studied. PGE_2 -R remained low until the 6th day but thereafter showed a rapid increase. $PGF_{2\alpha}$ -R was significantly higher in the pregnant horn but showed a fall after day 6. Cyclooxygenase distribution, studied by ^{14}C -indomethacin binding, showed an increase in the peri-implantation period. The synchronous changes required for successful implantation, therefore, involve complex changes in steroids as well as the prostaglandin receptor concentration in the endometrium around the implantation tissue.

Key words: Steroid receptor • Prostaglandin receptor • Implantation • Endometrium • Rat

緒 言

妊卵の着床に際しては、一方で胞胚の透明帯消失・接着と定位、他方で子宮内膜の血管透過性の昂進と脱落膜化があり、この二つの機序がともに円滑に行われて初めて着床が成立する。この間の同調性変化と引き続く妊娠の成立・維持とは、いずれの段階においても、一連の内分泌系反応が関与するものとされている。すなわち、着床周辺期においては、母体の下垂体・卵巢のみならず子宮内膜細胞あるいは胞胚自身からのホルモン生成・分泌量、また脱落膜細動脈や胞胚腔液を含めた血液・体液中あるいは組織中のホルモン濃度、などが関与し、機能しているものと考えられている。そしてこの着床現象に係わる内分泌因子としては従来、progesterone (P_4), estrogen (E) に代表される sex steroids が挙げられ、検討されてきている。たとえば、家兎、モルモットなどの種族動物における着床現象は主として P_4 のみが制御をするが、ラット、マウスなどの種族ではそれに E , estradiol (E_2) の共軛作用が必要である³⁾とされる。さらに近年は prostaglandins (PGs) の関与も示唆されている。たとえば、PGs 生成阻害剤の indomethacin (IND) 投与は、着床時の血管透過性や脱落膜化に加えて着床そのもの、また胞胚の透明帯消失にも同様の障害をする⁴⁾¹⁸⁾、ことなどが明らかとされている。

着床に際してのこれら個々の動態あるいは作用機序に関しては、従来、比較的多くの知見が認められる。しかし、着床現象そのものには複数の因子が相互に選択的、合目的的に作用し合つて機能をしているものと思われる。さらにまた、内分泌系反応から着床現象をみる場合、上述したホルモン分泌量や濃度はもとより、これらに対応する子宮内膜においてもまた当然、その応答機能の態様いかによつて異なつてくるものと思われる。著者はこの観点からラット・モデルを用いて、 E_2 , P_4 に代表される sex steroids と PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ に代表される PGs との子宮内膜組織におけるレセプター動態を同時にそれぞれ定量的に求めたうえ、着床周辺期におけるこれらの相互の作用機序について検討し、以下のような若干の成績を得たので

報告する。

実験方法

対照としてまず、妊娠第0日から第9日に至るウイスター系雌ラットの、子宮角組織内(内膜・筋層を含む)のレセプター濃度を経日的に測定した。すなわち、発情前期の当夜から翌朝の間に交尾させ、腔栓の形成を確認、これを妊娠第0日として起算した。ついで妊娠第2日にエーテル麻酔下に開腹し、片側の卵管・子宮移行部を結紮、いつたん閉腹し、第5日から第9日に順次再開腹、両側の子宮角を摘出した。レセプター・ソースの作製は既報の教室成績¹⁾に従い行つた。すなわち、nuclear E_2 -, P_4 receptor (E_2RN , P_4RN) については、摘出子宮角の脂肪、結合組織を可及的に除去し 1mm^3 以下に細切、その $1\sim 2\text{g}$ 湿重量を用いて作製した。その $200\mu\text{l}$ と 5nM , $50\mu\text{l}$ の $[2, 4, 6, 7] \text{ }^3\text{H}\text{-}E_2$ ($115\text{Ci}/\text{mmol}$, New Engl. Nuclear) ならびに $[17\alpha\text{-methyl}] \text{ }^3\text{H}\text{-}R5020$ ($87\text{Ci}/\text{mmol}$, New Engl. Nuclear) とでそれぞれインキュベート、ついで100倍量の純品とともに同様の処理を行い、これらの差を特異結合とした。なお最終インキュベーションは TEGDB 緩衝液 (50mM Tris HCl, 5mM 2NaEDTA, 1mM DTT, 10% glycerol, $1\text{mg}/\text{ml}$ bacitracin 含有, pH 7.4) で $300\mu\text{l}$ に調整したうえ、 E_2RN は 25°C , 4時間, P_4RN は 4°C , 12時間とした。また結合、非結合分画の分離には Sephadex LH-20 minicolumn chromatography 法を用い、比放射能 (ALOKA LSC-1000, 10分間, 測定効率 47%) を測定した。 $PGF_{2\alpha}$ -, PGE_2 receptor (R) も同様、摘出子宮角の $1\sim 2\text{g}$ 湿重量を用いて作製した。すなわち、最終濃度 $3\text{mg}/\text{ml}$ に調整した $100\mu\text{l}$ に $10 \times 10^3\text{dpm}$, $100\mu\text{l}$ の $PGF_{2\alpha}$ [$5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15\text{-}^3\text{H}(\text{N})$] ($150\text{Ci}/\text{mmol}$) ならびに PGE_2 [$5, 6, 8, 11, 12, 14, 15\text{-}^3\text{H}(\text{N})$] ($170\text{Ci}/\text{mmol}$, New Engl. Nuclear) と各純品の $100\mu\text{l}$ ($1, 4, 10, 40\text{ng}$) および TI 緩衝液 (10mM Tris HCl, 0.1mM indomethacin 含有, pH 7.5) の $300\mu\text{l}$ を加え、 37°C , $\text{O}_2/\text{CO}_2=95/5$ 気相下に60分間のインキュベートを行つた。ついで 25% polyethyleneglycol の $500\mu\text{l}$ を加えて氷水中に10分間静置し、 4°C , $105,000 \times g$ で30分間遠沈、その

沈渣を1N NaOHの500 μ lで溶解，比放射能を測定した。なおこれらレセプター活性の指標としては，解離定数（dissociation constants, Kds），結合部位数（number of binding sites, NBS）をScatchard plotから算出して求めた。その際の蛋白濃度は通常8点とし，原則的にいずれもduplicateで測定，数値はmean $\pm$ SDで表示，各群の有意差検定はpaired, unpaired Student's t testで行った。

次に，着床部とその周辺部におけるPGsの結合分布をみるため，以下の実験を行った。すなわち，まず妊娠第2日から第8日の各ラットを開腹，両側子宮の卵管側および子宮頸部側を結紮した。ついで片側の子宮腔内に生理食塩水/エタノール：7/3で溶解した100 μ Ciの 3 H-PGsのみを注入し，対側には100倍量のモル濃度のPGs純品を併せて同時に注入した。そのうえで子宮角への血行を温存しながら15分間インキュベートした後，両側子宮角を摘出した。摘出子宮は長軸方向に切開，生理食塩水にて洗浄後，10%緩衝ホルマリン溶液中で室温，24時間固定した。着床部と周辺部とは実体顕微鏡下に分割，濾紙上にて余剰の水分を除去した。その湿重量を測定してから，1mlのNCS（tissue solubilizer for liquid scintillation counting, Amersham Co Ltd.）を加え70 $^{\circ}$ C，48時間加温して組織を完全に溶解させた後，10mlのeconofluor（NEN Research Products）を加えそれぞれの比放射能を測定した。最終的にg組織量当量に換算した後， 3 H-PGsのみを注入した子宮角の値を総結合量〔A〕，純品を同時に注入した反対側子宮角の値を〔B〕とし，A-B=CをPGsの特異的結合として算定した。またINDの結合分布についても同様の方法で検討した。

実験成績

I. 着床側と非着床側におけるE₂RN, P₄RN濃度の経日的変動と推移（図1）

妊娠第0日から第9日の対照群ラットの子宮角組織中におけるE₂RNのKdsは0.07nM, NBSはほぼ0.15~0.70pmol/mg DNAの範囲で変動する（Ns=5）。その増加は第1日から第2日に開始し0.09 $\pm$ 0.02から0.40 $\pm$ 0.06となり（p<

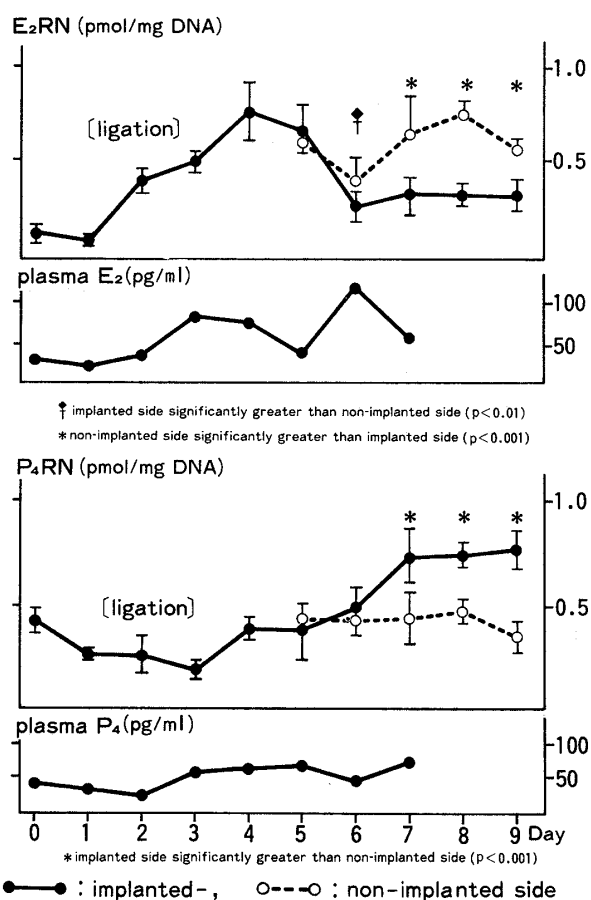


図1 着床周辺期ラットの子宮角組織中における nuclear estradiol-, progesterone receptor (E₂RN, P₄RN)の動態推移ならびに着床側と非着床側との経日的，量的比較

0.01)，第4日に0.73 $\pm$ 0.09とピークとなり（p<0.01），第6日以降は急減する。一方，第2日に結紮した非着床側のE₂RNのNBSは第5日で着床側とほぼ等しいが，第6日には0.40 $\pm$ 0.05対0.27 $\pm$ 0.09と解離して非着床側で高値となり（p<0.01），以後も常に同側で高値となる（p<0.001）。この間同時に測定した血漿中E₂濃度はほぼ20~120pg/mlの範囲で推移するが，第3，4日に78.3 $\pm$ 9.0，71.0 $\pm$ 4.9，そして第6日に117.4 $\pm$ 4.6となる二峰性のプラトウを示す。同一試料によるP₄RNのKdsは0.15nM，またNBSはほぼ0.15~0.75pmol/mg DNAの範囲で変動する。第1日から第3日の濃度は低く，第4日から漸増し始め0.16 $\pm$ 0.05から0.39 $\pm$ 0.03となり（p<0.02），第7日には0.73 $\pm$ 0.08と著増，第9日も同様濃度を維持する。非着床側では第5日に0.44 $\pm$

0.05, 第9日に 0.35 ± 0.05 とこの間有意の変動を認めず, 第7日以降は着床側よりも低値となる ($p < 0.001$). この間の血漿中 P_4 濃度はほぼ30~70 ng/ml の範囲で推移し, 第2日から第3日に 34.2 ± 2.8 から 64.5 ± 5.8 と急増し ($p < 0.002$), 以後第9日までほぼ同様の濃度となる.

II. 着床側と非着床側における PGE_2 -, $PGF_{2\alpha}$ -R の経日的変動と推移 (図2)

妊娠第0日から第9日の対照群ラットの子宮角組織中における PGE_2 -R の Kds は 2.7 ± 0.5 pM, NBS はほぼ20~50 fmol/mg protein の範囲で変動する (Ns=5). 第1日から第2日に 45.2 ± 6.2 から 28.7 ± 4.0 と有意に減少し ($p < 0.01$), 第5日に 20.3 ± 3.9 と最低値となるが, 第6日には 31.2 ± 5.3 と増加し ($p < 0.01$), 以後は同様濃度を維持する. 一方, 非着床側の PGE_2 -R の NBS は第5日は着床側とほぼ等しいが, 第6日には 10.5 ± 3.3 対

31.2 ± 5.3 と解離して低値となり ($p < 0.001$), 以後も同様である. この間同時に測定した血漿中 PGE_2 濃度はほぼ0.10~3.00 ng/ml の範囲で推移するが, 第3日に 3.36 ± 0.60 とピークとなり, 第5日には著減して 0.81 ± 0.34 となる. 同一試料による $PGF_{2\alpha}$ -R の Kds は 3.6 ± 0.7 pM, また NBS は14.0~40.0 fmol/mg protein の範囲で変動するが, 第1日から減少し始め, 第2日には 27.2 ± 2.3 から 14.6 ± 5.3 と低値 ($p < 0.01$) となる. 第4日に 21.3 ± 4.6 と再び増加し ($p < 0.02$), 第6日に 39.6 ± 5.0 とピークとなるが, 第7日には急減する. 一方, 非着床側では第5日から第9日まで 16.8 ± 3.6 から 8.1 ± 1.7 と漸減し, この間いずれも着床側より低値となる. 血漿中 $PGF_{2\alpha}$ (PGFM) 濃度はこの間ほぼ0.30~1.00 ng/ml の範囲で推移し, 第3, 第5日にそれぞれ 0.78 ± 0.05 , 1.05 ± 0.09 となる二峰性のプラトウを示す.

III. 着床部とその周辺における PGE_2 -, $PGF_{2\alpha}$ および IND の特異的結合の分布 (図3)

上述した方法で得た着床, 周辺両部位の特異的

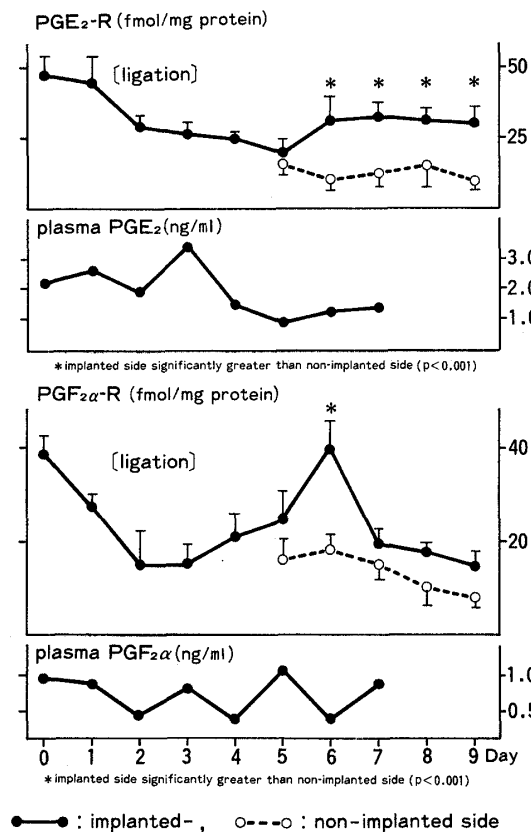


図2 着床周辺期ラットの子宮角組織中における prostaglandin E_2 -, $F_{2\alpha}$ -receptor (PGE_2 -R, $PGF_{2\alpha}$ -R) の動態推移ならびに着床側と非着床側との経日的, 量的比較

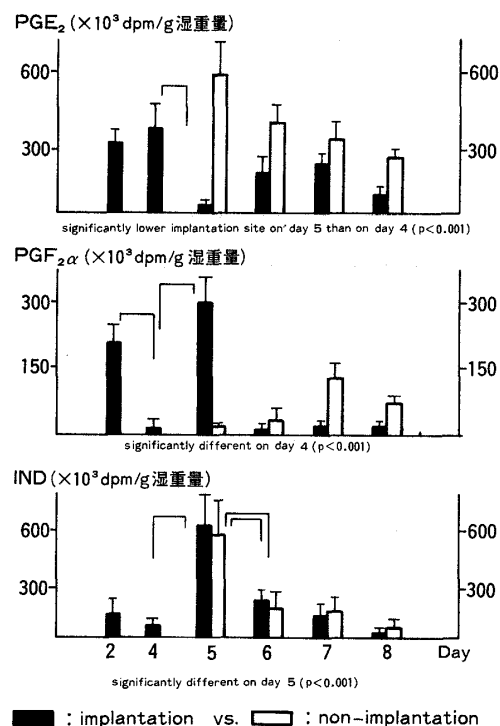


図3 着床部とその周辺部における PGE_2 -, $PGF_{2\alpha}$ および indomethacin (IND) の特異的結合分布の経日的推移

結合の経日的な量的推移は、図3に示すようになる。すなわち、 PGE_2 の着床部の特異的結合はほぼ $50 \sim 350 \times 10^3 \text{dpm/g}$ 湿重量の範囲で推移する ($N_s=3$)。第2日には 315.2 ± 62.5 、第4日には 356.3 ± 71.4 であり、第5日には一時的に著減して 53.5 ± 39.6 となるが ($p < 0.001$)、第6日以降は再び増加傾向を示す。他方、周辺部では第5日に 588.4 ± 112.4 と最も高く、以後も着床部より常に高値となる。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の着床部の特異的結合はほぼ $10 \sim 290 \times 10^3 \text{dpm/g}$ 湿重量の範囲で推移し、第2日から第4日に 191.3 ± 49.6 から 20.4 ± 18.5 と急減し ($p < 0.001$)、第5日に 293.1 ± 56.2 と急増し ($p < 0.001$) 最高値となるが、第6日以降は低下する。他方、周辺部では第6日から第7日に 54.2 ± 38.4 から 131.0 ± 37.9 と増加し ($p < 0.02$)、また常に着床部より高値となる。同様に比較、検討した IND は、第4日から第5日に着床部で 74.2 ± 33.4 から 614.2 ± 124.7 、周辺部で 549.3 ± 108.9 と両部著しく増加し (ともに $p < 0.001$)、第6日には 269.2 ± 57.3 、 212.1 ± 53.8 (いずれも $\times 10^3 \text{dpm/g}$ 湿重量) と一様に半減、第8日には著減する。

考 案

受精後に卵巣を摘出したラットに P_4 を投与すると、胞胚は子宮腔内に到達するがそれだけでは着床が起こらず、 E_2 を追加投与して初めて着床が成立する¹⁹⁾。したがって、胞胚の分化から着床の成立に至るこの段階的な現象には、 P_4 、そして E_2 の作用が必須の因子となる。そしてまたこの間の制御機構には、従来、1) 循環する体液中濃度の変化、2) 組織内代謝の昂進、3) ゴナドトロピンの直接作用¹¹⁾、4) 胞胚からの生成・分泌¹⁸⁾、などが関与する可能性が示唆されている。しかし内分泌系反応はその特徴の一つに、これらのホルモン濃度に対する標的臓器の反応性、すなわち応答機能のいかんが重要なものとなつている。したがって、着床現象という微妙な生体機構を検討する場合にも、この面からの検討も考慮されねばならない。すなわち、着床そのものを着床側の子宮内膜からみると、いまだ母体血行を介することもなく、単に子宮腔内液を介した胞胚との直接の係わり、受け入れそのものに過ぎないと思われる。

今回の著者の実験は、胞胚の着床側と胞胚の存在しない対側との子宮角における E_2RN 、 P_4RN 量の推移をみたものである。その結果、上述した方法で作製した子宮内膜の E_2RN 、 P_4RN の結合部位数は両者がほぼ等しいが、極めて対蹠的な動態を示している。すなわち、 E_2RN は着床が完了する第5日までは増加し、その後は減少して非着床側より低くなる一方、 P_4RN は着床直前より漸増し、着床の成立後に増加して非着床側より高くなることが認められた。この間血中 E_2 濃度は第3、4日と第6日に高いが、レセプター量とは相関がなく、また P_4 濃度は第3日から一定の高水準を維持している。したがってこの動態からすると、ラットの妊娠第4、5日、すなわち着床直前までは、循環する E_2 濃度に比べてむしろ局所性 E_2 が着床を刺激し、組織中 E_2 濃度の増加によつて E_2RN 、 P_4RN が増加することになる。そしてこの間 P_4 の組織内活性は抑制されるが、着床後に P_4 優位になると E_2RN が減少し、さらに P_4RN が増加し、一応、着床は完成するものと受け取れる。

しかし着床には、以上の現象に加えて、胞胚自身の生成・分泌する E_2 、 P_4 もまた強い影響を及ぼす可能性のあること¹³⁾も示唆されている。すなわち、子宮腔内では胞胚由来の E_2 、 P_4 もまた局所的、直接的に子宮内膜を着床可能な状態にするための係わりを有する可能性⁷⁾、があるものと思われる。このことはまた、着床部とその周辺部との動態を比較した知見によつても肯定し得るようである。たとえば、妊娠第6日のラットでは、着床部における E_2RN 、 P_4RN はともにその周辺部の約2倍程度に高く、また第5日に卵巣を摘出しても同様の変化が認められている。しかし胞胚が存在しない状態での脱落膜化に際しては、このようなレセプター量の増加はない¹³⁾とされている。また、卵巣を摘出したラットに E_2 を投与すると、子宮角組織中の P_4RN は4～5倍に増加する⁶⁾、ともされる。著者らがすでに検討した“semi in vivo”の実験でも、妊娠第4日のラットには P_4RN の著増があり、第5日の着床部では周辺部に比較して著しい増加がある⁵⁾、ことを認めている。すなわちこれらの成績はいずれも、胞胚に E_2 生成・分泌能があり、

直接に己自身の着床を刺激し、ひいてはレセプター濃度を上昇させている、ことを裏付けたものと思われる。しかし反面、この胞胚の E_2 生成・分泌を疑問視する¹⁴⁾ものもある。これらはいずれも今後の課題であり、より直接的な検討から立証されることが望まれる。他方、 P_4 は内膜の上皮細胞および筋層では E_2 RN の合成を阻害し、 E_2 作用を抑制するが、間質細胞では E_2 RN の合成を促進し、前脱落膜の増殖を引き起こす¹²⁾、とされている。またこの P_4 作用の特徴は、内膜の上皮細胞群における E_2 依存性の細胞増殖 (e-mitosis) を抑制する一方、間質細胞を E_2 に対して活性化し、細胞増殖を起こす¹²⁾、ことにある。したがって、循環体液中あるいは胞胚由来の P_4 、そして P_4 RN の増加は、いずれも着床成立時から昂進していることになるものと思われる。

次に、 PGE_2 -R、 $PGF_{2\alpha}$ -R は膜レセプターであり、子宮内膜にもその特異的レセプターが存在することが証明されている。すなわち、偽妊娠ラットの子宮内膜には第5日に PGE_2 の特異的結合が出現し、第6日にピークとなるが、この特異的結合は P_4 依存性であり、間質細胞に存在する⁹⁾、とされている。著者の実験ではまず、PGs についての着床側と非着床側との結合部位数を比較、検討したが、その結果、着床側では PGE_2 -R、 $PGF_{2\alpha}$ -R はともに第5日までは漸減する傾向にあつて低く、第6日に至り初めて増加し非着床側より高く、以後同様となることが認められた。ついで、着床部とその周辺部との特異的結合の分布を検討したが、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ はともに第5日に際立つた動態を示している。すなわち、着床部における PGE_2 結合は第4日までは高いが第5日に著減し、逆に周辺部では高く、第5日以降もほぼ同様の結合率を維持している。一方、 $PGF_{2\alpha}$ はそれと対蹠的に、着床部では第4日に急減し同日に一過性に増加するが、この間周辺部では極めて低い結合率を維持している。また同時に測定した血中 PGE_2 濃度は第3日に一過性に上昇し、 $PGF_{2\alpha}$ 濃度は第3、5日に高値であるため、この間の血中濃度とはいわゆる“down regulation”をみる可能性があることも考えられる。

しかし、着床周辺期における子宮内膜の変化は、内膜・脱落膜における PGs 生成・分泌とその場における局所的、直接的な結合反応によつて起こるものと考えられている。すなわち、PGs の生成・分泌は局所的なものであり、主として間質細胞で行われる。その生成率は、たとえば卵巣摘出後の偽妊娠ラットでは第5日にピークとなり、 PGE_2 で最も高く、同一条件の妊娠ラットにおいても着床時点の第5日は PGE_2 のみがピークとなる⁹⁾、とされている。また着床部と周辺部とでその産生率を比較すると、脱落膜化の著しい着床部よりむしろ周辺部で高く、 PGE_2 で著しいことや、妊娠ラットでは PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ とともに第6日の周辺部あるいは非着床部で高く、それが第7日にはいずれも減少する²⁾、ことなどが報告されている。したがって、上皮細胞と間質細胞とでは PGs の生成が異なり¹⁰⁾、極めて選択的、合目的的に作働しているものと思われる。すなわち、この間の PGE_2 は接着から脱落膜化の過程で胞胚—内膜間の変化に、また $PGF_{2\alpha}$ は透明帯消失から接着・定位までの過程で胞胚自身と内膜とに作用する可能性があるものと考えられる。このことは、着床部とその周辺部においては、IND の結合分布、すなわち cyclooxygenase の活性分布が着床時に著増するが、着床部と周辺部とで差異を認めなかつた今回の著者の成績からも、十分に窺い得るものと思われる。そしてまた、この時期の PGE_2 結合は周辺部で、 $PGF_{2\alpha}$ は着床部でそれぞれ高い。したがって、一方では局所性 PGs が胞胚の透明帯消失や間隔取りから接着までの一連の制御機構に係わり、またその一方で、胞胚の着床態勢を整えるため、着床部内膜の血管透過性の昂進から間質細胞の脱落膜化までの過程のそれぞれに係わっているものと思われる。すなわち、内膜の間質細胞の増殖、感受性の昂進が PGE_2 -R の出現をもつて開始するとすれば、その変化が妊娠第5日から第6日にあることになる。

この間の機序に胞胚自身が関与するかどうかについては、現在なお一定の見解が得られていない。すなわち一方では、1) 家兎の胞胚にはアラキドン酸の取り込み能があり、PGs 産生能は第7日に最

高となること⁸⁾¹⁶⁾, 2) マウスへの IND 投与が透明帯消失を阻害すること³⁾⁴⁾, 3) 胞胚には E_2 生合成の酵素が存在すること¹⁷⁾, などから, 胞胚にも PGs 生成・分泌能があることが示唆されている. 他方, 4) 胞胚は単に上皮細胞での PGs 生成を刺激し, 間質細胞にある PGs-R には直接に関与することがないこと¹⁰⁾, 5) 着床後の着床部における PGs 産生率は低下すること³⁾, 6) 妊娠第 5 日のラットの PGs 産生量は偽妊娠ラットより低く, 胞胚の存在がかえって PGs 産生を阻害する可能性があること¹⁷⁾, などから, ラットやマウスなどにおいては, 着床前の胞胚が PGs 生成能を有することを疑問視するものもある.

ところで, P_4 と E_2 とを同時に投与し, 4 時間後の phospholipase A_2 活性と PGs 産生率とを, P_4 単独投与のそれと比較すると, 両者ともに有意に高い¹⁵⁾¹⁹⁾, ことが確認されている. また, 妊娠第 2 日のラットに E_2 生成阻害剤の tamoxifen を投与すると, 通常第 5 日に認められる PGs 産生の増加が抑制される¹⁷⁾, とされている. したがって, E_2 は phospholipase A_2 および cyclooxygenase の両活性を刺激して PGs 産生を促進し, またその効果は P_4 との共軛下に増強する, ものと思われる. また前述したように, PGE_2 -R は P_4 依存性であり, 偽妊娠ラットの第 5 日の血中 P_4 濃度のピークと PGE_2 -R の増加の時期とが一致し⁸⁾, 逆に IND の投与が第 6 日から第 9 日の血中 P_4 濃度を低下させる¹⁷⁾, とされている. すなわち, 血中 E_2 , P_4 濃度の増加に伴って E_2 RN, P_4 RN 量の増加が認められた今回の著者の成績では, 血中 E_2 , P_4 濃度の増加に伴って E_2 RN, P_4 RN が増加し, これに引き続いて PGs と PG-Rs との結合反応が誘導され昂進する可能性があるものと考えられる.

したがって, 本実験における各レセプター動態の成績に上述した生成・分泌の動態を併せて考察すると, 以下のように結論し得るものと思われる. すなわち, 着床時はまず, E_2 , P_4 など sex steroids とそのレセプターとの結合反応が起こり, 引き続いて, PGs の生成, 着床部内膜の PGs-R の反応が昂進をみることになり, そのうえでこの PGs の作用が, 胞胚の接着・侵入における内膜変化に指向

をするものと思われる. しかしこの現象は, 着床に際しての上皮細胞と間質細胞とにおける段階的な機序においては当然異なり, 極めて限られた着床周辺期では, 上皮細胞は胞胚の接着・定位に, ついで間質細胞は接着後の脱落膜化に, それぞれ選択的, 合目的的に作用しているものと思われる.

稿を終えるに臨み, 御懇意なる御指導, 御校閲を賜った高木繁夫教授に深甚なる謝意を捧げます. また直接本研究に御指導, 御鞭撻を頂きました田 根培講師に深謝し, 御協力下さった坂元秀樹講師を初めとする第 5 研究室各位に感謝致します. なお本論文の要旨は, 第 38 回日本産科婦人科学会学術講演会, 第 30 回日本不妊学会総会で発表した.

文 献

1. 田 根培, 佐藤信義, 高橋 徹, 忽滑谷綾子, 柏崎香織, 高見雅司, 坂元秀樹, 高木繁夫: ヒト卵管組織内における sex steroids, prostaglandins および oxytocin receptor の周期的動態とその意義. 日大医誌, 47: 1041, 1988.
2. 田 根培, 高橋 徹, 佐藤信義, 中川真一, 鈴木英夫, 坂元秀樹, 高木繁夫: レセプター・レベルよりみた着床およびその周辺期—ステロイドとプロスタグランディンについて—. 産婦の世界, 38: 269, 1986.
3. 木下勝之, 佐藤和雄, 坂元正一: 着床のホルモン調節. 産と婦, 54: 1257, 1987.
4. 佐藤和雄, 木下勝之, 堤 治, 石原 理, 矢野哲, 坂元正一: 受精・着床と PG. 生殖生理とプロスタグランディン (佐藤和雄 編), 113, 現代医療社, 東京, 1985.
5. 高橋 徹, 坂元秀樹, 大谷 香, 鈴木英夫, 田 根培, 高木繁夫: 着床前後のラット子宮内膜における progestin, glucocorticoid 結合と glycogen 代謝: 抗 progesterone RU-38486 の効果に関する研究. 日内分泌誌, 64: 1081, 1988.
6. Ekka, E., Van der Heyden, I., Glorieux, B. and Hertogh, R.D.: Estradiol-induced progesterone receptor synthesis in normal and diabetic ovariectomized rat uterus. J. Steroid Biochem., 28: 61, 1987.
7. Hertogh, R.D., Ekka, E., Van der Heyden, I. and Glorieux, B.: Estrogen and progestogen receptors in the implantation sites and inter-embryonic segments of rat uterus endometrium and myometrium. Endocrinology, 119: 680, 1986.
8. Kasamo, M., Ishikawa, M., Yamashita, K., Sengoku, K. and Shimizu, T.: Possible role of prostaglandin F in blastocyst implantation. Prostaglandins, 31: 321, 1986.

9. Kennedy, T.G., Martel, D. and Psychoyos, A. : Endometrial prostaglandin E₂ binding : Characterization in rats sensitized for the decidual cell reaction and changes during pseudopregnancy. Biol. Reprod., 29 : 556, 1983.
10. Kennedy, T.G., Martel, D. and Psychoyos, A. : Endometrial prostaglandin E₂ binding during the estrous cycle and its hormonal control in ovariectomized rats. Biol. Reprod., 29 : 565, 1983.
11. Kreitmman-Gimbal, B., Bayard, F. and Hodgen, G.D. : Changing ratios of nuclear estrone to estradiol binding in endometrium at implantation : Regulation by chorionic gonadotropin and progesterone during rescue of the primate corpus luteum. J. Clin. Endocrinol. Metab., 52 : 133, 1981.
12. Leroy, F. and Camus, M. : The hormonal regulation of implantation. Acta Eur. Fert., 12 : 187, 1981.
13. Logeat, F., Sartor, P., Vu Hai, M.T. and Milgrom, E. : Local effect of the blastocyst on estrogen and progesterone receptors in the rat endometrium. Science, 207 : 1083, 1980.
14. Martel, D. and Psychoyos, A. : Estrogen receptors in the nidatory sites of the rat endometrium. Science, 211 : 1454, 1981.
15. Pakrasi, P.L. and Dey, S.K. : Blastocyst is the source of prostaglandins in the implantation site in the rabbit. Prostaglandins, 24 : 73, 1982.
16. Pakrasi, P.L., Dey, S.K. and Johnson, D.C. : Studies on the temporal pattern of prostaglandin synthesis in the uterus of the delayed implanting rat with or without implantation inducing stimuli. Prostaglandins Leukotrienes Med., 14 : 365, 1984.
17. Phillips, C.A. and Poyser, N.L. : Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. J. Reprod. Fert., 62 : 73, 1981.
18. Puri, R.K. and Roy, S.K. : Estradiol receptors in embryonic and inter-embryonic segments of uterus of the rabbit during implantation. Ind. J. Exp. Biol., 19 : 26, 1981.
19. Robert, H.K. : The effects of theelin on delayed implantation in the pregnant lacting rat. Anat. Rec., 81 : 381, 1941.
20. Tawfik, O.W., Huet, P.V., Johnson, D.C. and Dey, S.K. : Release of prostaglandins and leukotrienes from the rat uterus is an early estrogenic response. Prostaglandins, 34 : 805, 1987.

(特別掲載 No. 6636 平1・6・6受付)