

## 教育講演

## 子宮平滑筋の収縮機構

東京慈恵会医科大学講師 落合和彦

The Contractile Properties of Uterine Smooth Muscle  
from Physiological Viewpoint

Kazuhiko OCHIAI

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

## はじめに

構成成分の大半を筋組織で占められている臓器としての子宮は、妊娠維持のための収縮の制御と、陣痛の発生、分娩へと結びつく収縮の亢進といった相反する現象を、短期間の間に発現する興味深い機能的特性を有している。これらの特性は、臨床的には、妊娠、分娩管理という観点から重要であるが、その生理学的特性を理解するためには、子宮平滑筋の収縮機構について、基礎的な立場から理解する必要がある。そこで、本稿では、筋生理学的な立場に立脚し、興奮収縮連関を中心として、子宮平滑筋の特殊性や臨床的諸問題を含めて述べることにする。

## 平滑筋における興奮収縮連関

## 一骨格筋収縮と比較して一

平滑筋を骨格筋と比較すると、両者における基本的な収縮装置は共に相違がないことが理解できる。つまり、ミオシンで構成される太いフィラメントと、アクチンで構成される細いフィラメントである。しかし、骨格筋に比べ平滑筋では、これらの配列は必ずしも規則的ではなく、細胞内には多くの小器官を有しており、このことも平滑筋の収縮性の複雑さを物語する証左となっている。また、これらの興奮収縮連関に、 $\text{Ca}^{2+}$ が重要な役割を演じていることは、今日、異論のないところであるが、その細胞内のふるまいについては、両者に大きな違いがあることも知られている。骨格筋においては、セコンドメッセンジャーとしての $\text{Ca}^{2+}$ が、アクチンフィラメント上に存在するトロポニンCというタンパクと直接結合することで、トロポニンIによる収縮の制御がはずれ、収縮が発生する。つまり、収縮のコントロールは、アクチン側にあると考えられている(アクチン連関制御機構)<sup>1)2)</sup>。一方、平滑筋においては、 $\text{Ca}^{2+}$ は、トロポニンではなく、calmodulin (CaM) という蛋白と結合することで、MLCK(ミオシン軽鎖キナーゼ)の活性化が起これり分子量20,000のミオシン軽鎖を

リン酸化することで収縮が発生する。つまりミオシン連関制御機構を有している<sup>3)</sup>(図1)。骨格筋の収縮機構は、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態も含めて、1960年代には、大略解明されたのに対し<sup>1)</sup>、平滑筋においては、その構造上の特徴や、種々の臓器特異性のために解明が遅れ、現在もなお不明な点が少なくない。しかし、近年、種々の分子生物学的手法により、平滑筋収縮機構の解明が進み、平滑筋における興奮収縮連関が、生体内の多くの非筋細胞における情報伝達系と共通していることが明らかになってきた<sup>4)5)</sup>。

生体内における平滑筋細胞では、細胞膜を介して、細胞外の $10^{-3}\text{M}$ に対し、細胞内 $10^{-7}\text{M}$ と、極めて低い $\text{Ca}^{2+}$ 濃度に維持されている。細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) は、膜電位の変化に応じて開口する電位依存性 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル (Voltage dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel, VDC), Receptor を介して開口する受容体作動性 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネル (Receptor operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel, ROC) などのチャンネルによるコントロールだけでなく、Receptor への刺激が、Gタンパクを介しイノシトール3リン酸 ( $\text{IP}_3$ ) の作用により、 $\text{Ca}^{2+}$ ストアである筋小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 放出によっても調節されている(図2)。細胞内への $\text{Ca}^{2+}$ 流入と張力発生との関係については、近年、 $\text{Ca}^{2+}$ 指示薬を用いた成績から明らかになってきたが、従来は次のよう

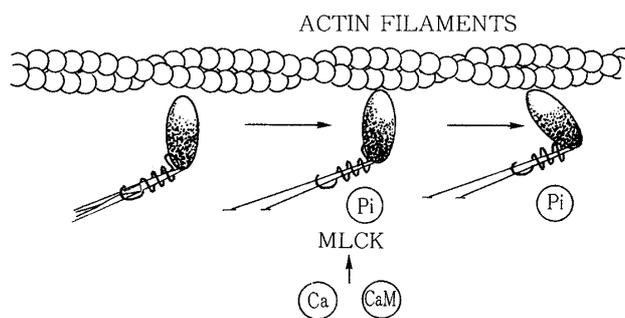
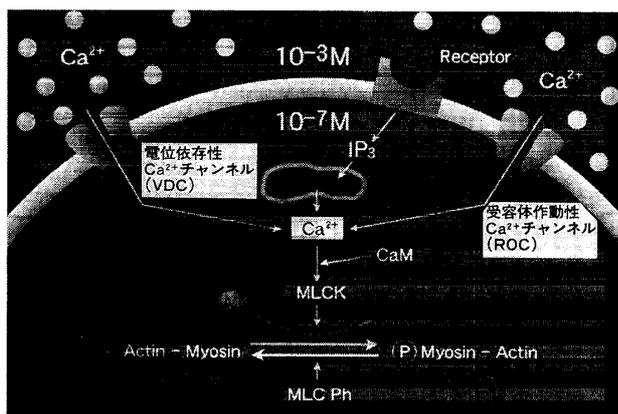


図1 平滑筋の収縮

図2 平滑筋におけるCa<sup>2+</sup>の動き

に考えられていた。高濃度 K<sup>+</sup>は、膜を脱分極し、その結果、濃度依存性 Ca<sup>2+</sup>チャンネルが開き、Ca<sup>2+</sup>が流入し、その結果ゆっくりとした持続性の収縮が発生する。一方、受容体作動薬は、筋小胞体から Ca<sup>2+</sup>を遊離させ、一過性の収縮を起こす。これに続いて ROC が開き、Ca<sup>2+</sup>の流入により持続的な収縮が起きる。

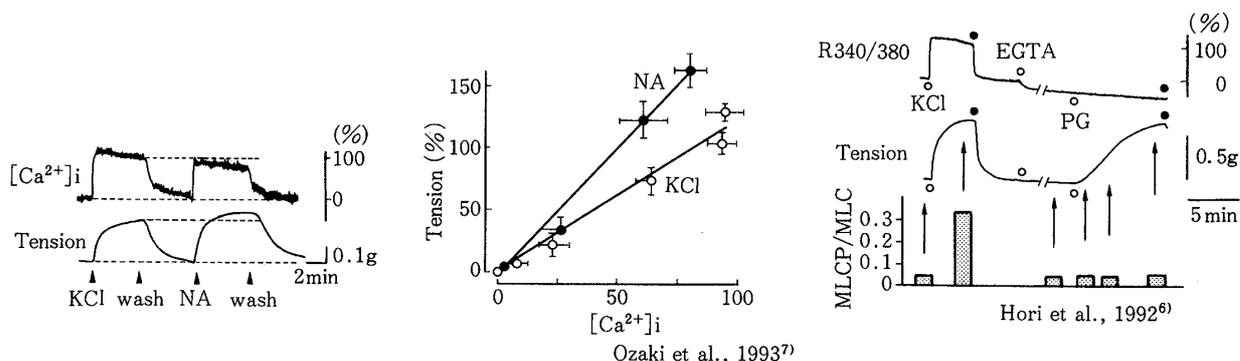
ここで、K<sup>+</sup>収縮の間に、Ca<sup>2+</sup>拮抗剤であるベラパミルを投与すると、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>は静止値まで抑制され、収縮も静止値まで戻すが、ノルアドレナリン収縮の間に Ca<sup>2+</sup>拮抗剤を投与すると、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>は静止値近くまで減少するが、収縮の抑制はこれに比べわずかである。従来は、ベラパミルが、ROC への抑制作用が弱いため、[Ca]<sub>i</sub>を低下させないからであろうと考えられていた。

しかし、[Ca]<sub>i</sub>と収縮張力を同時に測定してみると、細胞内 Ca<sup>2+</sup>は強く抑制されているにもかかわらず、収縮は抑制されていないことが明らかにされてきた。つまり、少ない [Ca]<sub>i</sub>で、大きな収縮が出現する機構の存在、すなわち収縮タンパク系の Ca<sup>2+</sup>感受性が増加していることが示されたことになる。そして、受容体作動薬が、このような機構を活性化することも次第に明らかとなって

きた。受容体に作動薬が結合すると、Ca ストアから Ca<sup>2+</sup> release が起こるが、これは、Ca<sup>2+</sup>拮抗薬で抑えられない一過性の収縮である。他方、持続性収縮は、VDC に依存する Ca<sup>2+</sup>が主であり、従来考えられていた ROC によるものはわずかである（このチャンネルは、Ca<sup>2+</sup>以外の陽イオンも非選択的に通すことから非選択的陽イオンチャンネルと呼ばれている）ことも明らかになってきた。

また、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>と張力、ミオシンのリン酸化をみた Hori et al.<sup>6)</sup>, Ozaki et al.<sup>7)</sup>の成績では、[Ca]<sub>i</sub>と張力が必ずしも相関しないばかりかミオシンのリン酸化と張力も相関していないことを示している（図3）。以上の矛盾点、(i) [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>と収縮張力が必ずしも相関しないこと、(ii) ミオシンのリン酸化と収縮張力が必ずしも相関しないことは図4により説明されている。一般に [Ca]<sub>i</sub>と収縮の関係は、図4-1で示される Ca<sup>2+</sup>濃度依存性に起こる myosin phosphorylation で説明されるが、少ない Ca<sup>2+</sup>増加で、より大きな反応を起こす Ca<sup>2+</sup>感受性の亢進した収縮機構（図4-2）、ミオシンのリン酸化には必ずしも依存しない収縮機構（図4-3）の存在をも考慮することができる<sup>8)</sup>。そして、このメカニズムとしては、MLCKの活性がより増加すること、脱リン酸化酵素活性が抑制されること、ミオシン以外のリン酸化機構の存在（図5）などが考えられている。

そして、これらの Ca<sup>2+</sup>感受性変化 (Ca<sup>2+</sup> sensitization) を起こす機構としては、現在以下のように考えられている（図6）。Receptor に結合した agonist の情報は、G タンパクで増幅され、Phospholipase C (PLC) を活性化し、リン脂質であるホスファチジルイノシトール 2 リン酸 (PIP<sub>2</sub>) を IP<sub>3</sub> とジアシルグリセロール (DAG) に分解する (PI response)。IP<sub>3</sub> は小胞体からの Ca<sup>2+</sup>放出を促進する一方、DAG は、protein kinase C (PKC, C キナーゼ) を活性化し、rho GTP などの作用により Ca<sup>2+</sup> sensitization に寄与するものと考えら

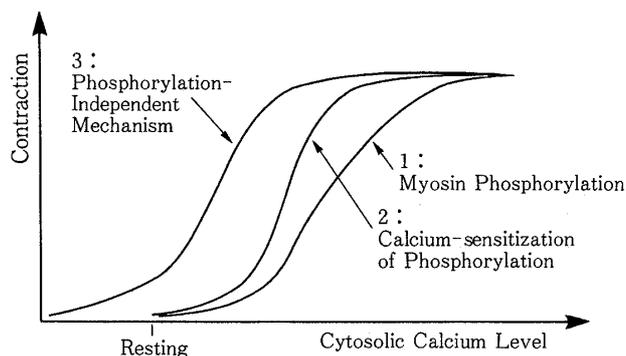
図3 各種アゴニストに対する[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, 張力, リン酸化の関係

れている<sup>9)</sup>。しかし、これらの  $Ca^{2+}$  sensitization のメカニズムは、いまだに不明な点も多く、今後の成果に期待したい。いずれにしても、平滑筋収縮において sensitization という現象が起きていることは事実であり、何故にこれらの現象が必要であるのかを考えてみる必要がある。一般に平滑筋の反応は、骨格筋や心筋に比べ反応速度がゆるやかであり、子宮のように、これらの収縮現象をくり返す臓器も存在する。一連の反応が、すべて  $Ca^{2+}$  濃度依存性に行われているとしたら、基本的に細胞毒である  $Ca^{2+}$  を、長時間、高濃度に細胞内に保ち続けなければならない。臓器によっては、少ない  $Ca^{2+}$  で、十分な反応を起こす機構が備っていたとしても、あながち意味のないこととはいえないだろう。つまり、このような  $Ca^{2+}$  sensitization は、平滑筋の臓器特異性を発現するためには、極めて、重要な機構であると考えられるのである。

#### 子宮平滑筋の特殊性

ラット子宮平滑筋において、saponin 処理による chemically skinned fiber を作製し、妊娠期間中の  $Ca^{2+}$  感受性をみてみると、妊娠初期には低下し、末期に向けて  $Ca^{2+}$  感受性の亢進がみられる。そして、妊娠初期と末期の間の  $Ca^{2+}$  感受性は、 $Ca^{2+}$  濃度にして約100倍のひらきがあることも明らかになった<sup>10)</sup>(図7)。この変化は、妊娠中の子宮平滑筋の機能的特性からは、大変合目的な変化と考えることができる。Skinned fiber という形質膜の影響を無視し得る環境下での、これらの成績は、子宮平滑筋収縮系における  $Ca^{2+}$  sensitization が起きていることを示している。そして、この背景として、妊娠中にダイナミックに変化する内分泌環境や、胎仔の発育に伴う物理的な環境因子、局所因子などを考慮することができる。そこで、同一の個体、同一の内分泌環境下で、妊娠側、非妊娠側を有する片側妊娠ラットをモデルとして、同様の検証を行うと、妊娠初期の  $Ca^{2+}$  感受性の低下は、妊娠側、非妊娠側とも同様に観察されるものの、妊娠末期の感受性の亢進は、妊娠側でより顕著に認められた<sup>11)</sup>(図8)。

この結果は、妊娠末期の  $Ca^{2+}$  感受性の亢進には、内分泌因子のみならず、胎仔の存在や mechanical stretching などの物理的要因が関与している可能性を示唆している<sup>12)</sup>。確かに、ラット子宮平滑筋の、妊娠期間中の細胞長の変化と、胎仔の発育は、必ずしも並行した変化を示さないことから、妊娠末期に向けて子宮筋細胞は、強く



唐木, 1992<sup>8)</sup>

図4  $[Ca^{2+}]_i$  と収縮の関係

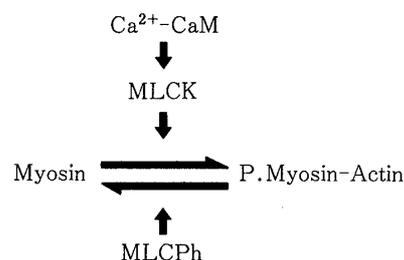


図5 平滑筋収縮におけるアクチン、ミオシンの反応系

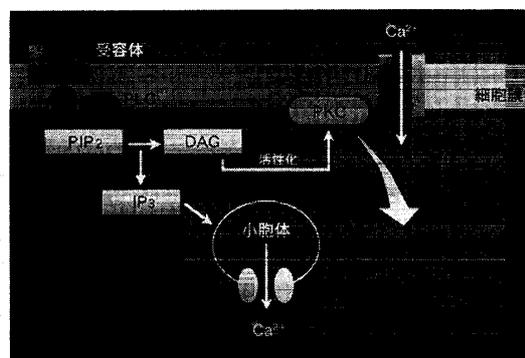


図6 PI response-PKC (C キナーゼ) 系

stretch されていることを示している<sup>13)</sup>。

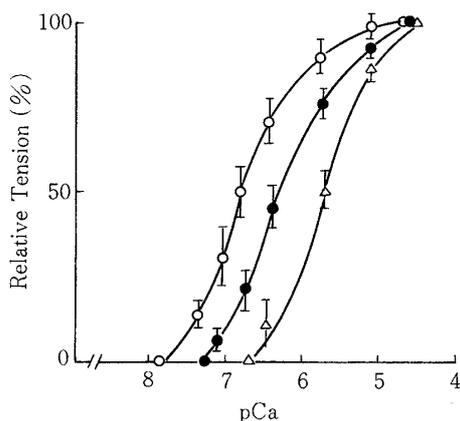
Moss<sup>14)</sup>は、mechanical stretching による  $Ca^{2+}$  感受性の亢進を報告したが、近年、細胞伸展に伴った  $Ca^{2+}$  流入が相次いで報告されるようになった<sup>15)</sup>。また、Sokabe et al.<sup>16)</sup>は、細胞膜への外向き張力を負荷することで、内向き電流が増加し圧の変化に応じたチャンネルの開口頻度が増加する現象を報告した。このチャンネルを Stretch Activated Channel (SAC) と呼び、細胞の伸展変化における  $Ca^{2+}$  流入機構として注目されている。子宮平滑筋の収縮性の変化として妊娠期間中の

stretch による  $[Ca^{2+}]_i$  の上昇が関与していることを考えさせる成績といえよう。さらに、最大張力発生時のミオシンのリン酸化率は、 $K^+$ 収縮に比べ、受容体作動薬でより大きく、受容体作動薬では、少ない  $Ca^{2+}$  の変化で効率の良いリン酸化が起きている可能性を示している。また、最大張力発生時のミオシンのリン酸化が100%を示さないことは、ミオシンのラッチブリッジ説<sup>9)</sup>などで説明されてはいるものの、 $[Ca^{2+}]_i$  の上昇に伴うミオ

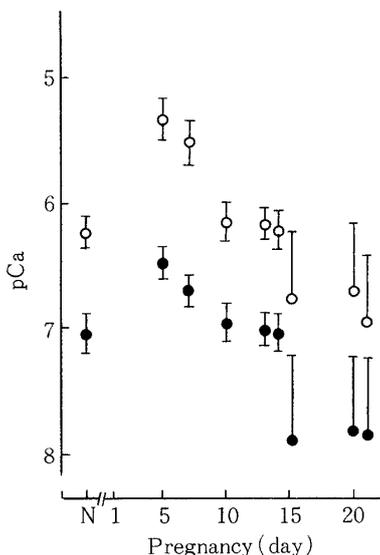
シンのリン酸化以外の収縮機構が存在していることを示している。確かに G タンパクを活性化する  $GTP\gamma S$  を、 $\alpha$  Toxin で処理した Skinned fiber に作用させると、A 23187 存在下で、濃度依存性に張力の発生がみられ、さらに興味あることに、この傾向は妊娠末期で特に顕著にみることができた<sup>17)</sup>。 $[Ca^{2+}]_i$  は一定にコントロールされており、A23187 の作用により  $IP_3$  の作用も無視し得るこの実験系において、この張力の増強作用は、DAG による C キナーゼの活性化により、脱リン酸化酵素の抑制が起きている可能性を示している。また、Wichelhaus and Jones<sup>18)</sup> は、妊娠末期に  $GTP\gamma S$  の作用で PLC 活性が亢進する現象を報告し、妊娠末期に至り、急速に PI response-C キナーゼ系が動いていることを示し、妊娠末期での  $Ca^{2+}$  sensitization のメカニズムとして、PI response-C キナーゼ系の重要性を考慮することができる。

情報伝達系からみた子宮平滑筋収縮と制御

妊娠中の収縮制御機構としては、細胞内に増加した cAMP, cGMP の作用により、各種  $Ca^{2+}$  ポンプが活性化され、また、 $K^+$  チャンネルを開口することで細胞内  $Ca^{2+}$  を低くおさえている。さらに cAMP, cGMP は、収縮タンパク系にも作用を及ぼし、CaM 依存性キナーゼ II を活性化することで、 $Ca^{2+}/CaM$  複合体の MLCK に対する親和性が低下し、MLC のリン酸化を抑制し、de-



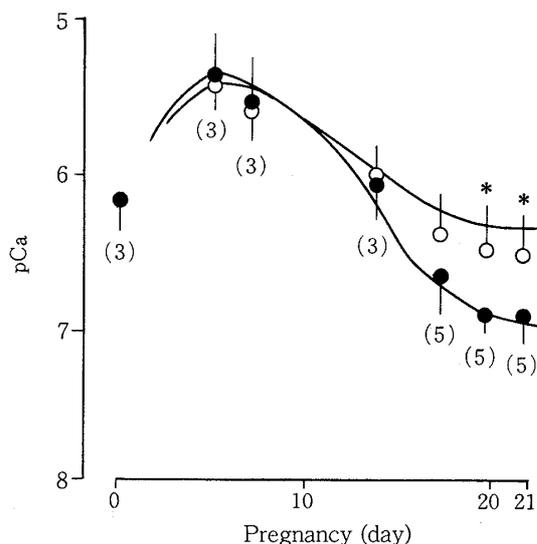
Relationship between the relative tension and pCa.  
● control (non-pregnant), △ Day 5 of pregnancy, ○ Day 21 of pregnancy.



Relationship between the minimal pCa to initiate contraction,  $Ca^{2+}$  sensitivity, and days of pregnancy. ○  $Ca^{2+}$  sensitivity, ● the minimal pCa to initiate contraction.

Ochiai et al., 1981<sup>10)</sup>

図 7



Ochiai et al., 1993<sup>11)</sup>

● Gravid Horn, ○ Non-Gravid Horn.  
\*  $p < 0.05$

図 8 Relation between the  $Ca^{2+}$  sensitivity and the days of pregnancy

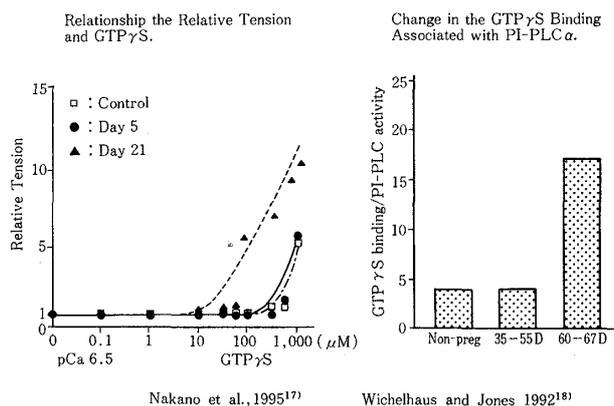


図 9

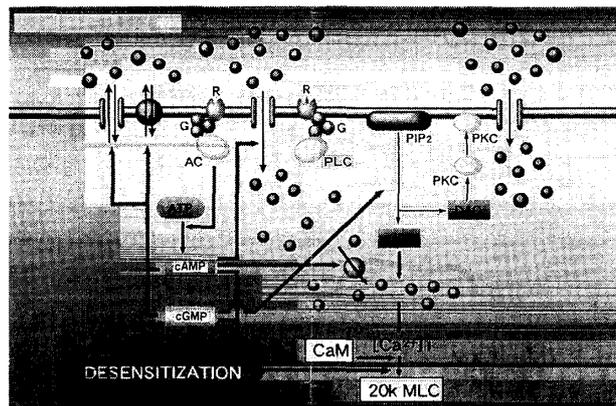


図10 妊娠中の収縮制御機構

sensitization に働いている。また、注目される点として、cGMP が PI response を抑制し、C キナーゼ系が動かないように働いている点である。

妊娠末期には、細胞内に増加した CaM により、phosphodiesterase 活性が亢進し、cAMP、cGMP の分解が進むと同時に、SAC などを介し、細胞内 Ca<sup>2+</sup> は増加しやすい環境がつけられる。また、Oxytocin receptor は妊娠末期に増加し、PI response を引き起こす。一方、PG receptor は、G タンパクの性質など Oxytocin receptor とは異った性質を有することが知られており<sup>19)</sup>、IP<sub>3</sub> を産生せず、PG からの分解によって DAG を産生するものと考えられている。このように、Oxytocin、PG の作用で、大量に産生された DAG は、C キナーゼ系を介した sensitization に寄与している<sup>9)</sup>。さらに興味ある点は、DAG の一部は、PG 合成に関与し、これは DAG への feed forward 作用を發揮し、DAG の作用をさらに亢進する一方、phosphatase 抑制系にも働き、収縮性の亢進、特に持続的な張力発生に寄与していると考えられる点である<sup>20)21)</sup>。また、細胞内で産生された PG は、paracrine として隣接細胞への情報伝達としても働いている可能性が考えられている。

#### 子宮平滑筋における収縮の共調性

臨床的な子宮収縮が、分娩の進行に伴ってシンクロナイズしていくことは、日常よく経験するところである。個々の細胞が易収縮性に変化し、それが器官として統一のとれた共調した強大な収縮を示すためには、細胞間の情報伝達機構の存在が必要と考えられる。このような、細胞間の情報伝達系として Gap Junction (GJ) の存在が重要である。GJ は、妊娠末期、特に分娩が開始してから顕著に認められるが<sup>22)</sup>、GJ が発現することで、細胞間を Ca<sup>2+</sup> が伝播していくことが知られている。ま

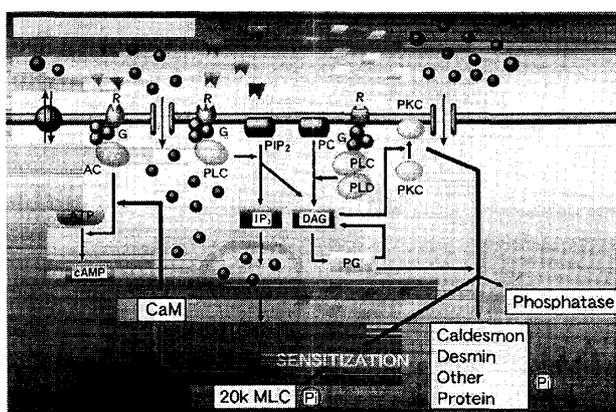


図11 妊娠末期の収縮促進機構

た、片側妊娠ラットでは、妊娠側により多くの GJ が発現しており<sup>23)</sup>、GJ の発現には、Ca<sup>2+</sup> 濃度や内分泌因子はもちろんのこと、stretching などの物理的因子や paracrine としての PG もその要因として重要であると考えられている。

また、子宮を初め、多くの平滑筋では、自動収縮という現象が確認されている。この自動収縮は、妊娠末期に至り、その頻度が増し、情報伝達系として働くことも知られている。そして、この収縮は、Ca<sup>2+</sup> オシレーションと考えられる Ca<sup>2+</sup> の増減と一致していることも確認されている<sup>24)</sup>。このメカニズムとしては、二つの Ca<sup>2+</sup> ストアの間を、Ca<sup>2+</sup> induced Ca<sup>2+</sup> release (CICR) の機構で、Ca<sup>2+</sup> が行き来するためと説明されており、枯渇したストアには外からの Ca influx により新たに Ca<sup>2+</sup> が充たされるものと考えられている。妊娠末期に SAC が増加し、より Ca<sup>2+</sup> が流入しやすくなることで自動収縮が頻発するものと考えられることができる<sup>25)</sup>。

## おわりに

妊娠中の子宮平滑筋の収縮制御は、従来から、膜電位の変化を中心に説明されてきた。確かに、妊娠の進行に伴って過分極した膜電位は、分娩直前に脱分極する現象や、妊娠経過に伴う自発性活動電位パターンの変化は、分娩準備状態としての子宮筋の成熟と考えることができる<sup>26)</sup>。しかし、それだけでなく、子宮平滑筋の収縮制御機構が、妊娠期間中に、さまざまな情報伝達系により修飾を受け大きく変化していることが明らかになってきた。しかし、これらのメカニズムの詳細については、なお不明な点が少なくない。また、注目すべき点は、これらの情報伝達系は、平滑筋のみならず、生体内の多くの細胞機能に共通したものである点である。これらのメカニズムを明らかにすることは、安全な母児管理につながるばかりでなく、生体内の細胞機能解明にもつながるものであると考えている。

## 謝 辞

本発表の機会を与えていただきました友田 豊会長、ならびに座長の労をおとりいただいた武田佳彦教授に深甚なる謝意を表します。さらに、御指導賜りました寺島芳輝教授、研究の御協力をいただいた丸山六三、中野 真、大浦訓章の諸先生方にあわせて謝意を表します。

## 文 献

1. Ebashi S, Endo M. Calcium ion and muscle contraction. *Prog Biophys Mol Biol* 1968; 18: 123-133
2. Ohtsuki I, Nagano K. Molecular arrangement of troponin tropomyosin in the thin filament. *Adv Biophys* 1982; 15: 93-130
3. Saida K, Nonomura Y. Characteristics of  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  induced tension development in chemically skinned smooth muscle fibers. *J Gen Physiol* 1978; 72: 1-4
4. Rasmussen H, et al. Protein kinase C in the regulation of the smooth muscle contraction. *FASEB J* 1987; 1: 177-185
5. Somlyo AP, Somlyo A. Single transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 1994; 372: 231-236
6. Hori M, et al. Receptor agonists induced myosin phosphorylation dependent and phosphorylation independent contractions in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Experiment Therap* 1992; 261: 506-512
7. Ozaki H, et al.  $Ca^{2+}$  regulation of the contractile apparatus in canine gastric smooth muscle. *J Physiol* 1993; 460: 33-50
8. 唐木英明. 血管平滑筋のカルシウム感受性と薬物の作用. *J Smooth Muscle Research* 1992; 29: 147-162
9. Hirata K, et al. Involvement of rho p21 in the GTP enhanced calcium ion sensitivity of smooth muscle contraction. *J Biol Chem* 1992; 267: 8719-8722
10. Ochiai K, et al. Augmentation by calmodulin of  $Ca^{2+}$  induced tension development in saponin treated rat uterine smooth muscle fibers. *Biomedical Research* 1981; 2: 714-717
11. Ochiai K, et al.  $Ca^{2+}$  sensitivity of skinned uterine muscle fibers in unilateral pregnant rats. *J Smooth Muscle Research* 1993; 29: 1-7
12. Ochiai K, et al. Effect of Sexual Steroid Hormones treatment on  $Ca^{2+}$  sensitivities of chemically skinned uterine muscle fibers from ovariectomized rats. *Jap J Physiology* 1986; 36: 1275-1279
13. 落合和彦, 他. 片側妊娠ラットにおける子宮平滑筋 skinned fiber の  $Ca^{2+}$  感受性について. *日本平滑筋学会誌* 1991; 27: 352-354
14. Moss R. Alternations in  $Ca^{2+}$  sensitivities of tension development by single skeletal muscle fibers at stretched length. *Biophysic J* 1983; 43: 115-119
15. Naruse K, Sokabe M. Involvement of stretch-activated ion channels in  $Ca^{2+}$  mobilization to mechanical stretch in endothelial cells. *Am J Physiology* 1993; 264: C1037-1044
16. Sokabe M, et al. Quantitative videomicroscopy of patch clamped membranes stress, strain, capacitance and stretch channel activation. *Biophysic J* 1991; 59: 722-728
17. Nakano M, Ochiai K, et al.  $GTP_{\gamma}S$  induced contraction in staphylococcus aureus  $\alpha$ -Toxin treated uterine smooth muscle from pregnant rats. *Jap J Physiology* 1995; in press
18. Wichelhaus DP, Jones C. Changes in phosphatidylinositol phospholipase C isoenzymes and in their association with  $GTP_{\gamma}S$ -binding activity in guinea pig uterine smooth muscle during pregnancy. *J Developmental Physiology* 1992; 18: 49-58
19. 佐藤和雄, 坂元秀樹. 子宮収縮. *日産婦誌* 1992; 44: 1070-1083
20. Karibe H, et al. Involvement of protein kinase C in  $Ca^{2+}$  independent contraction of rat uterine smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 179: 487-452
21. Kitazawa T, et al. G protein mediated  $Ca^{2+}$  sensitization of smooth muscle contraction through myosin light chain phosphorylation. *J Biological Chem* 1991; 266: 1708-1715
22. Saito Y, et al. Gap junctions and myometrial steroid hormone receptors in pregnant and postpartum rats: A possible cellular basis for the progesterone withdrawal hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 805-812
23. 大浦訓章, 他. 片側妊娠ラット子宮平滑筋における Gap Junction の検討. *日本平滑筋学会誌* 1992; 28: 332-333
24. Szal S, et al.  $[Ca^{2+}]_i$  signaling in pregnant human myometrium. *Am J Physiol* 1994; 267: 77-87
25. 小島 至. カルシウムと細胞情報. 東京: 羊土社, 1992
26. Kawarabayashi T. Electrophysiology of the human myometrium, in the uterus. In: Chard T, Grudzinkas G, eds. Cambridge Univ Press, 1994; 148-272