

シンポジウム1 子宮収縮機構とその制御

子宮筋収縮系と弛緩系による二重制御機構からみた
分娩発来機序の解析

京都大学助手 伊 東 宏 晃

目 的

子宮容積は妊娠中に数十倍に増大するが子宮筋は収縮せずいわゆる「静止状態」を保っている。さらに妊娠末期に陣痛が発来すると、子宮筋はいわゆる「活動状態」となり、強力に収縮し胎児を娩出する。妊娠による子宮筋の「静止状態」の形成機序や「活動状態」への移行の機序については不明な点が多い。平滑筋の緊張度の調節機序としては、血管での内皮細胞と血管平滑筋細胞の相互作用による収縮系と弛緩系の二重制御機構が知られている。妊娠子宮筋の弛緩・収縮調節においても卵膜と子宮平滑筋が autocrine/paracrine に相互に作用する形で、収縮系と弛緩系の二重制御機構が存在する可能性が考えられる。例えば、収縮因子としては卵膜で主に産生される prostaglandin(PG)F_{2α}, PGE₂あるいはオキシトシンなどがあり、弛緩因子としては、子宮筋などで産生される一酸化窒素(NO)や prostacyclin(PGI₂)などが考えられる。

一方、子宮頸部熟化不全症例では分娩予定日を過ぎても陣痛が発来せず、過期産となることが多いことから、子宮体部の収縮と頸部の熟化との間には何らの関連が存在する可能性が推測される。

本研究では「収縮調節因子」として prostaglandin(PG)およびそれらの受容体系、「弛緩・伸展調節因子」として NO および NO による cGMP 産生系に着目し、両者が協調して変化することによって、妊娠中期には子宮体部の「静止状態」が形成され、妊娠末期には弛緩系の解除と収縮系の活性化(陣痛発来)が生じいわゆる「活動状態」となり分娩が発来するとの仮説を想定し、その実証を試みた。

方 法

I. 試料の採取方法

患者の同意のもとに、各種婦人科疾患により摘

出した妊娠子宮より子宮体部筋層組織を採取した。分娩時に羊膜、絨毛膜、脱落膜組織を卵膜裂口部より10cm以内の部分(子宮口側)とその反対側(体部側)に分離し採取した。

II. 蛋白・遺伝子発現の検討方法

各種物質の蛋白発現や局在を EIA 法, Western blot 法や免疫染色法を用いて検討し、遺伝子発現については Northern blot 法あるいは RT-PCR 法により検討した。

III. 子宮筋収縮因子の検討

①PG 生合成の律速段階である cytosolic phospholipase A₂(cPLA₂), cyclooxygenase-1(COX-1), COX-2発現を検討した。

②PGE₂受容体のサブタイプ(EP2, EP3, EP4)および PGF_{2α}の受容体(FP受容体)の発現を検討した。

IV. 子宮筋弛緩因子の検討

①NO合成酵素(NOS)アイソフォーム(eNOS, iNOS, nNOS)発現を検討した。

②母体血中 NO 代謝産物(NOx)濃度を Griess 法で測定した。

③NOは可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)を活性化させ cGMP を産生して弛緩作用を及ぼす。子宮筋の cGMP 含有量を測定し、さらに sGC の酵素活性を算出した。

V. 子宮頸管熟化因子の検討

matrix metalloproteinase-1(MMP-1)は子宮頸部を構成する主要な細胞外マトリックスである type 1, 3 collagen を特異的基質として分解することから、子宮頸部熟化において重要な役割を果たすと考えられる。MMP-1産生調節因子を明らかにする目的で、子宮頸部由来の線維芽細胞(CxP細胞)培養系に PGF_{2α}, NO 供与剤(sodium nitroprusside: SNP)および interleukin-1α(IL-1α)を添加、あるいは Flexer Cell 3000 System を用いて

機械的伸展刺激(-9 kpa, 15%elongation)を加え MMP-1発現に及ぼす影響を検討した。

成 績

I. 子宮筋収縮因子

①子宮収縮作用のある EP3受容体および FP 受容体の遺伝子発現は、陣痛発来前(妊娠初期・後期)の子宮筋では非妊娠子宮筋の発現の約60%に減少した($p < 0.05$)。

②陣痛発来後(経膈分娩例)の羊膜、絨毛膜、脱落膜における cPLA₂, COX-2発現いずれも陣痛発来前(帝王切開例)に比べて11.7~4.6倍の高値を示した(各々 $p < 0.05$)。

③陣痛発来後の子宮口側脱落膜の cPLA₂発現および羊膜の COX-2発現は体部側に比べてそれぞれ2.6倍, 1.9倍の高値を示した(各々 $p < 0.05$)。

II. 子宮弛緩因子

①eNOS および iNOS 発現を主に妊娠子宮筋および脱落膜に認め、妊娠初期子宮筋の eNOS 発現は非妊娠に比べて2.1倍高値を示した($p < 0.05$)。

②血中 NO_x 濃度は非妊婦で平均30.4 μ Mであるが、陣痛発来前(妊娠後期)には39.6 μ Mに上昇し、陣痛発来後(経膈分娩前後1時間)には20 μ Mまで減少した($p < 0.05$)。

③NOにより活性化される sGC の活性は、妊娠中期子宮筋では142pmol/10min/gであったが、妊娠末期には、陣痛発来前からすでに減少していた(17pmol/10min/g; $p < 0.05$)。

④妊娠子宮筋の cGMP 含有量は妊娠中期では137pmol/gであったが、妊娠末期陣痛発来前にすでに70pmol/gに低下し、陣痛発来後には非妊娠時と同程度(47pmol/g)にまでさらに減少した(各々 $p < 0.05$)。

III. 子宮頸管熟化因子

①MMP-1蛋白は妊娠子宮頸部線維芽細胞、頸管腺細胞などに広く存在した。

②PGF_{2 α} (10⁻⁶~10⁻⁴M), IL-1 α (0.01~1ng/ml), SNP(10⁻⁶~10⁻⁴M)の24時間添加, および機械的伸展刺激により, Cx₂F細胞からの MMP-1分泌量が各々最大3.4倍, 4.5倍, 3.0倍, 2.9倍まで用量依存性に増加した(いずれも $p < 0.05$)。

結 論

妊娠初期・中期の子宮においては, [収縮調節因子] である卵膜からの PG 産生が上昇していないのみならず, 子宮筋の PG 受容体発現も低下する

ことによって子宮収縮が抑制されている可能性が示唆された。同時に [弛緩・伸展調節因子] である子宮筋や脱落膜から産生される NO により子宮筋の弛緩・伸展機序が作働し, 子宮筋の「静止状態」を形成している可能性が示され, 卵膜と子宮筋においても血管内皮と血管平滑筋の相互作用に類似した, 弛緩・伸展調節機序が存在する可能性が示唆された。

さらに, 妊娠末期になると, 陣痛発来前に子宮筋の cGMP 含有量および sGC 活性が減少し始めることから, 卵膜からの PG 産生は十分に活性化されていないものの NO による子宮筋弛緩・伸展機序がまず先行して解除されはじめる, いわば「導入期(initiation 期)」ともいべき時期が存在する可能性が示唆された。ついで卵膜での cPLA₂, COX-2発現が亢進し, 卵膜からの PG 産生増加による子宮筋収縮機構が活性化され, 子宮筋がいわゆる「活動状態」になり陣痛が発来し分娩にいたる機序が存在する可能性が示された。

一方, 子宮体部の収縮調節因子である PGF_{2 α} , IL-1 α あるいは機械的伸展刺激が子宮頸部線維芽細胞からの MMP-1分泌を亢進し, 熟化促進因子としても作用している可能性が示唆された。さらに, 経膈分娩例の脱落膜における cPLA₂発現や羊膜の COX-2の発現は子宮頸部近傍の方がその反対側より亢進していたことから, 開大した頸管近傍で PG 産生がより亢進している可能性が考えられた。すなわち, 体部の収縮因子は子宮筋の収縮だけでなく頸管熟化にも影響を及ぼし, 逆に頸管の熟化開大によりさらに頸管近傍の脱落膜や羊膜の PG 産生を促すという形で, 相互に影響しつつ子宮収縮と頸部熟化すなわち分娩が進行する可能性が示された。

以上より, ヒトの妊娠子宮には PG による収縮系と NO による弛緩系からなる二重制御機構が存在し, 妊娠初期・中期には両者が協調して変化し, 子宮筋収縮が抑制されることで妊娠が維持・継続される可能性が示された。さらに, 妊娠末期にはまず子宮筋弛緩作用が解除されてから収縮系が活性化され, 頸部熟化因子と協調しつつ分娩に至る可能性が示された。すなわち, 子宮体部の弛緩, 収縮, および頸管熟化の各因子が相互に関連しつつ, 統合的に作用する形での分娩発来機序が存在する可能性が示唆された。