

**P-235** 早産の予知マーカーとしての子宮頸管粘液中におけるゼラチナーゼB (MMP-9) の意義

金沢大  
上野浩久, 石川博士, 井上正樹

【目的】切迫早産や前期破水の子宮頸管粘液中には、様々なタンパク分解酵素の濃度が上昇することが知られている。今回、細胞外マトリックス分解酵素であるゼラチナーゼB (MMP-9) を測定し、顆粒球エラスターゼと比較検討した。

【方法】22~35週までの正常群 (25例)、切迫早産群 (25例)、前期破水群 (15例) の頸管粘液中のMMP-9の分泌量をE.I.Aにて測定し、頸管粘液中顆粒球エラスターゼ活性と比較した。

【成績】前期破水群 ( $0.82 \pm 0.88$  nmol/g protein) は、切迫早産群 ( $0.32 \pm 0.74$  nmol/g protein) や正常群 ( $0.07 \pm 0.02$  nmol/g protein) に比べ有意に上昇しており ( $p < 0.05$ )、これはgelatin zymographyによる解析でも同様の結果が出た。また、MMP-9は、前期破水をおこす約2週間前より上昇した。同様に、頸管粘液中顆粒球エラスターゼについては、PROM群と切迫早産群は正常群に比べ有意に上昇していたが、前期破水群と切迫早産群では有意差がなかった。

【結論】頸管粘液中のMMP-9は頸管粘液中に存在し、特に前期破水の発症予知因子として有望なことが示された。

**P-236** 機械的伸展刺激による子宮頸部熟化機序の解析

京都大  
郡田大造, 吉田昌弘, 佐川典正, 伊東宏晃, 由良茂夫, 角井和代, Mercy A. Nuamah, 藤井信吾

【目的】ヒト子宮頸部は主に線維芽細胞で構成されているが、分娩時には陣痛に伴う児頭下降とともに短時間で熟化、開大する。この熟化の過程には細胞外マトリックスの分解が必須であり、matrix metalloproteinases (MMPs) などのコラーゲン分解酵素が重要な働きをしている。熟化促進方法としては IL-1, IL-8 などサイトカインの他、機械的伸展刺激が知られているが、その機序の詳細は明らかではない。今回我々は、培養ヒト子宮頸部線維芽細胞 (CxF 細胞) を調整し、機械的伸展刺激が MMPs 分泌に与える影響を検討した。【方法】婦人科的疾患の手術時に、患者の同意のもとに妊娠ヒト子宮頸部を採取、外植片法にて CxF 細胞を調整し、cytokeratin (CK), vimentin (VM),  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) の免疫染色を行った。Flexer Cell 3000 System (Flexcell International Co.) を用い、CxF 細胞に機械的伸展刺激を加え、培養上清を採取し MMP-1, MMP-2, MMP-9, IL-1, IL-8 の分泌を ELISA 法にて測定した。【成績】CxF 細胞は継代 5 代目で CK 0%, VM 100%, SMA 1% 陽性を示したものをを用いた。機械的伸展刺激 (-9 kpa, 15% elongation, 24 時間) により MMP-1 の分泌は基礎分泌の平均 3.0 倍に増加した ( $n=3$ ,  $P < 0.05$ )。しかし、MMP-2 は変化せず、MMP-9 は検出感度以下であった。また、IL-8 は伸展刺激により基礎分泌の平均 2.3 倍に上昇した ( $n=3$ ,  $P < 0.05$ ) が、IL-1  $\alpha$  は検出感度以下であった。【結論】機械的伸展刺激が子宮頸部線維芽細胞からの MMP-1, IL-8 の分泌を促進することが判明した。すなわち、児頭下降に伴う子宮頸部熟化には MMP-1, IL-8 分泌の亢進が関与している可能性が示唆された。

**P-237** 子宮頸部線維芽細胞における血小板活性化因子 (PAF) のケモカイン産生調節

大分医大  
管野輝勝, 植原久司, 奈須家栄, 河野康志, 藤澤佳代, 宮川勇生

【目的】血小板活性化因子 (platelet-activating factor, PAF) は受精・着床や分娩など様々な妊娠過程に関与している脂質メディエーターである。培養ヒト子宮頸部線維芽細胞を用いて、分娩時の頸管熟化に対する PAF の作用を、interleukin-8 (IL-8) と monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の産生調節の面から検討した。

【方法】妊娠 37~40 週の分娩発来前の選択的帝王切開時に、患者の同意を得て子宮下部切開創より頸部組織を採取し線維芽細胞を分離、継代培養した。PAF で線維芽細胞を刺激し、northern blot 法にて IL-8, MCP-1 mRNA の発現を検討した。また、培養上清中の IL-8 と MCP-1 を ELISA 法で測定した。

【成績】IL-8 mRNA, MCP-1 mRNA はともに PAF の濃度依存性 ( $10^{-10}$ ~ $10^{-8}$  M) に発現の増加を認め、刺激後 4 時間までにピークに達した。24 時間後の培養上清中の IL-8 は、control 群  $2.53 \pm 0.35$  ng/ml, PAF 刺激群  $46.99 \pm 9.10$  ng/ml であった。MCP-1 は、control 群  $9.47 \pm 0.29$  ng/ml, PAF 群  $80.51 \pm 3.24$  ng/ml と、PAF は IL-8 と MCP-1 の産生を有意 ( $p < 0.0001$ ) に増加させた。また、この効果は PAF receptor antagonist により 90% 以上抑制された。

【結論】PAF は PAF receptor を介して頸部線維芽細胞からの IL-8 と MCP-1 の産生を誘導することが確認された。また、分娩発来時、羊水中の PAF 濃度は上昇し、卵膜からの prostaglandins の産生を刺激することが知られている。PAF は子宮頸部間質細胞からのケモカイン産生を増加させ、白血球の遊走・浸潤と頸管熟化を促進させ、分娩発来に関与することが示唆された。