

P1-397 β_2 アドレナリン刺激薬の筋収縮抑制作用は何故ヒト妊娠子宮筋で弱いのか。

関西医大

安田勝彦, 角玄一郎, 金森千春, 中元 剛, 中嶋達也, 岡田英孝, 神崎秀陽

【目的】 β_2 アドレナリン刺激薬 (β_2 AS) は細胞内 cAMP を増加させて筋収縮抑制を示すことが知られている。そのため流・早産防止目的で臨床の場で頻用されているが、その効果の有無については明確な結論は出ていない。大規模疫学調査では妊娠期間延長効果は 48 時間に過ぎず、しかも効果は限定的であるという。その理由として長期使用による β_2 アドレナリン受容体 (β_2 AR) の内在化が指摘されているが、初回使用時においても効果がみられない症例があることから内在化だけでは説明がつかない。そこで、ヒト子宮筋の β_2 AS/ β_2 AR-cAMP 系に問題があるのではないかと考え検討を加えた。【方法】インフォームド・コンセント下にヒト妊娠子宮を採取し、試験管内でオキシトシン誘導筋収縮を作製した。この誘導筋収縮に対する β_2 AS (塩酸リトリン使用) 無効例に cAMP 産生を促進する Forskolin (アデニル酸シクラーゼ活性化剤), cAMP 分解を抑制する Rolipram (ホスホジエステラーゼ阻害剤) を加えて検討した。【成績】 β_2 AS 無効例に対して Forskolin は 10^{-7} M 以上でオキシトシン誘導子宮筋収縮を抑制し、Rolipram は 10^{-6} M 以上で子宮筋収縮を抑制した。【結論】 β_2 AS 無効例に対して Forskolin が筋収縮抑制効果を示したことから、ヒト妊娠子宮筋では β_2 AS/ β_2 AR によってアデニル酸シクラーゼが十分に活性化されていないことが示唆された。また、Rolipram が筋収縮抑制効果を示したことから、ヒト妊娠子宮筋ではホスホジエステラーゼ活性が亢進していることが示唆された。

P1-398 運動負荷は子宮筋易収縮性にどのような影響をあたえるか

慈恵医大

大浦訓章, 内野麻美子, 川口里恵, 梅原永能, 和田誠司, 池谷美樹, 杉浦健太郎, 岡本愛光, 落合和彦, 恩田威一, 落合和徳, 田中忠夫

【目的】妊娠中のスポーツは子宮収縮を起こし早産に進行する可能性がある。運動による子宮収縮の機序は、胎児胎盤血流減少によることが一因となり、これは胎児発育にも関連する。我々は過度の運動負荷妊娠モデルラットを用い子宮筋易収縮性を検討、妊娠中の過度のスポーツが子宮筋に対する影響を検討した。【方法】Wistar 系雌ラットを用い、妊娠 5 日目より自走式回転ゲージにて次の運動負荷を加えた。すべての群を連日運動中を含め 4 時間絶食とした。運動負荷を加えない非運動群 (A 群)。連日 2 時間運動負荷を加えた群 (B 群)。隔日に 4 時間運動負荷を加えた群 (C 群) とし、妊娠 18, 21 日目に子宮筋を摘出。RT-PCR 法にて易収縮性の指標であるオキシトシンレセプター (OTR) と、gap junction の特異蛋白である connexin43 の発現を比較した。また OTR はリアルタイム PCR にて発現状況を測定した。妊娠 21 日目の胎仔の体重を測定、胎仔の運動による発育遅延も観察した。【成績】妊娠 18 日目では、OTR は各群において発現がみられなかったが、Connexin43 は A 群にのみ発現がみられ運動負荷の影響は無かった。妊娠 21 日目では両者とも各群に発現がみられたが、リアルタイム PCR において B 群は A 群と比べ発現が上昇、軽度な運動は分娩時の有効陣痛を引き起こし易い傾向がみられた。妊娠 21 日目の胎仔の体重は B, C の運動群で小さい傾向がみられた。【結論】妊娠 18 日目では運動負荷によって子宮筋の易収縮性がみられなかった。運動負荷は、胎仔の発育遅延を起こしていたため、胎児胎盤血流は減少していたと考えられるが、子宮筋の易収縮性は影響が認められず、過度の運動負荷を加えても、早産に進行する可能性は低いと考えられた。

P1-399 胎盤由来ステロイドホルモンは脱落膜由来 Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1 を修飾し IGF の作用を調節する—第 2 報—

杏林大

和地祐一, 酒井啓治, 松本浩範, 井澤朋子, 杉原一廣, 岩下光利

【目的】昨年の本会にて我々は脱落膜由来 IGF binding protein-1 (IGFBP-1) がエストロゲンにより修飾 (proteolysis, dephosphorylation) され、IGF の作用を増強することを示した。IGFBP-1 はまた、重合して dimer, trimer 等を形成し IGF-I との親和性が変化することが報告されている。今回は、IGFBP-1 の重合におよぼすエストロゲン (E) およびプロゲステロン (P) の作用を検討した。【方法】絨毛は妊娠 8—9 週に、社会的適応により人工妊娠中絶を施行した患者からインフォームドコンセントを得た上で採取し、絨毛細胞を分離し培養した。重合した IGFBP-1 は SDS PAGE にて分離し Western blotting にて同定した。【成績】絨毛細胞培養液に IGFBP-1 を添加し培養すると、IGFBP-1 は 30kDa の monomer IGFBP-1 以外に 60 kDa (dimer), 90kDa (trimer) のバンドとして SDS PAGE にて同定された。これらの重合した IGFBP-1 のバンドは 125 I-IGF-I を用いた ligand blot では IGF-I と結合しなかった。絨毛細胞培養液に抗 type2 transglutaminase 抗体を添加した後に IGFBP-1 を添加すると IGFBP-1 の重合は認められなかった。E (10^{-8} M) または P (10^{-6} M) を添加し、同様の実験を行うと、E の添加では IGFBP-1 の重合に変化は見られなかったが、P の添加により 90kDa バンドの増加が認められ、また、type2 transglutaminase の増加を認めた。【結論】絨毛細胞表面の type2 transglutaminase により IGFBP-1 は重合し、IGF-I との結合が減少したが、この IGFBP-1 の重合は P により増強した。このことより P は type2 transglutaminase を増加させることにより IGFBP-1 の polymerization を促進し、IGF の作用を増強することが示唆された。