

## 妊娠中毒症抵抗血管における内皮由来 prostaglandins の検討

The reduced function of endothelial prostanoids in omental resistance artery in preeclampsia

名古屋市立大学、産科婦人科学教室、薬理学教室\*

鈴木佳克、服部友紀、山本珠生、小島和寿、村上 勇、鈴森 薫、梶栗潤子\*、伊藤猛雄\*

Department of Obstetrics and Gynecology &amp; Pharmacology\*, Nagoya City University Medical School

Yoshikatsu Suzuki, Tomonori Hattori, Tamao Yamamoto, Kazuhisa Kojima, Isamu Murakami,

Kaoru Suzumori, Junko Kajikuri\* Takeo Itoh\*

## 【目的】

妊娠中毒症（中毒症）抵抗血管における内皮由来弛緩反応性の異常がその病態に関与するとの報告が多くある(1,2)。我々は内皮由来 nitric oxide (NO)の反応性の低下が中毒症の病態に強く関与しているとの報告をした(3,4)。prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)は主に血管内皮で産生され、強力な血管拡張と抗凝固作用を有する。我々はヒト大網動脈を用い、内皮由来 PGI<sub>2</sub> 反応性の変化とその underlying mechanism について検討を行った。

## 【方法】

対象は高血圧と蛋白尿を有する中毒症（純粋型）妊婦 25 名と正常血圧妊婦 15 名とした。同意の得られた患者より帝王切開時に、大網を摘出、動脈を分離し、標本を作成した。すべての実験は血管内皮温存標本を用い、L-ニトリアルギニン (NO 合成酵素阻害薬)存在下にて行った。等尺性張力測定法によりトロンボキサン A<sub>2</sub> 類似薬 (STA<sub>2</sub>)収縮に対するブラジキニン (BK、生体内内皮刺激物質)による内因性 PGI<sub>2</sub> やベラプロスト (PGI<sub>2</sub> アナログ)の反応性について検討した。膜電位法にて BK とベラプロスト投与による細胞膜過分極反応を測定した。BK の添加による 6-keto-PGF<sub>1α</sub>濃度を EIA 法にて測定した。

## 【結果】

BK の弛緩反応は、中毒症妊婦で著明に減弱していた。ジクロフェナック(シクロオキシゲナーゼ阻害薬)により、正常血圧妊婦でのみ、BK 弛緩反応が減弱した (図 1)。BK による細胞膜過分極反応は両群にて観察されたが、(early phase と late phase の)2 相性を示し、late phase はジクロフェナックにて消失した。しかしながら中毒症では late phase は減弱していた (図 2)。

ベラプロストの弛緩反応性と細胞膜過分極反応は、両群で差を認めなかった(図 3)。

6-keto-PGF<sub>1α</sub>の遊離は BK 添加前より中毒症において減少していた。BK 添加により両群共に 6-keto-PGF<sub>1α</sub>の遊離が増加したが、その増加の程度は中毒症で著明に減弱していた。

## 【結論】

1. 中毒症抵抗血管において内皮由来 PGI<sub>2</sub> の反応性の低下が認められた。しかし、外因性(PGI<sub>2</sub> 類似薬)の反応性は変化が見られなかった。そこで、PGI<sub>2</sub> 産生を測定したところ、それは著しく障害されていた。以上より、内皮由来弛緩反応の減弱は内皮における PGI<sub>2</sub> 産生低下によるしていることが明らかとなった。

2. はじめて、中毒症血管における細胞膜電位の測定を行った。その結果は、NO 阻害薬存在下では、PGI<sub>2</sub> 依存性の過分極反応が減弱していた。しかし、ジクロフェナックと NO 阻害薬存在下では、過分極反応は中毒症血管で異常を認めなかった (過分極因子は温存されている)。

3. 中毒症抵抗血管では内皮での NO 産生低下ではない内皮由来 NO 反応性の減弱、PGI<sub>2</sub> の内皮での産生障害と過分極反応の維持された状態であることが判明した。この結果は動脈硬化などで報告されている内皮障害と異なると考えられた。

## 文献

1. Poston L, McCarthy AL & Ritter JM (1995). Control of vascular resistance in the maternal and fetal-placental arterial beds. *Pharmacol & Ther* 65,

215-239.

2. Sladek SM, Magness RR & Conrad KP (1997)

Nitric oxide and pregnancy. *Am J Physiol* 272, R441-463.

3. Suzuki Y, Kajikuri J, Suzumori K & Itoh T (2000). Mechanisms underlying the reduced

endothelium-dependent relaxation in human omental resistance artery in pre-eclampsia. *J Physiol* 527, 163-174.

4. Suzuki Y, Yamamoto T, Suzumori K, Kajikuri J & Itoh T (2000). Modified histamine-induced NO-mediated relaxation in resistance arteries in pre-eclampsia. *Eur J Pharmacol* 410, 7-13.

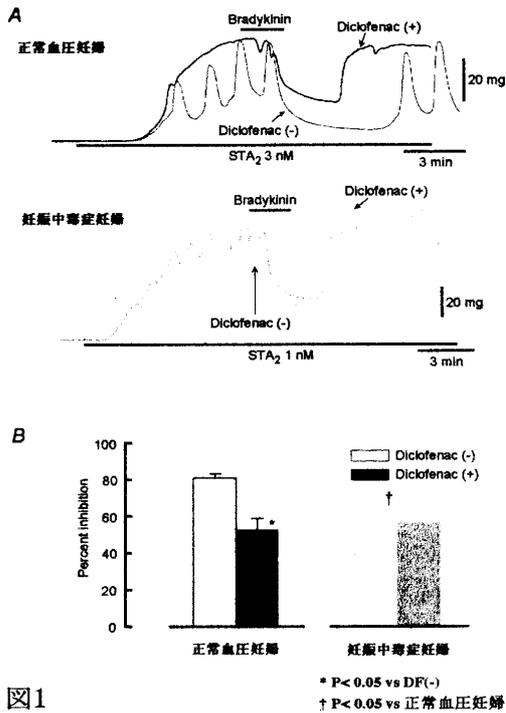
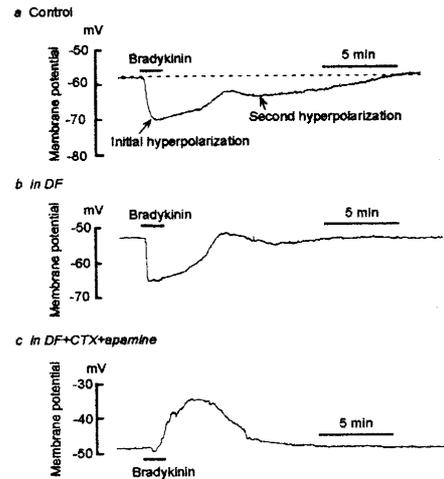


図1

正常血圧妊婦



妊娠中毒症妊婦

図2

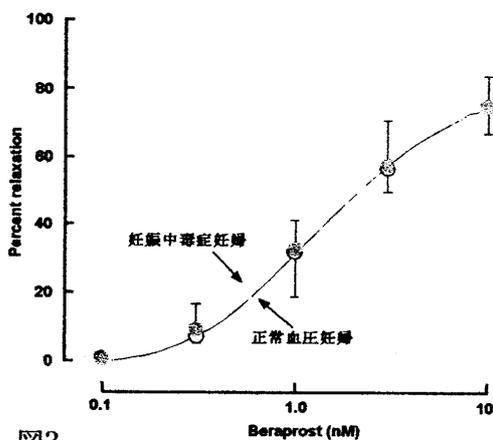


図3

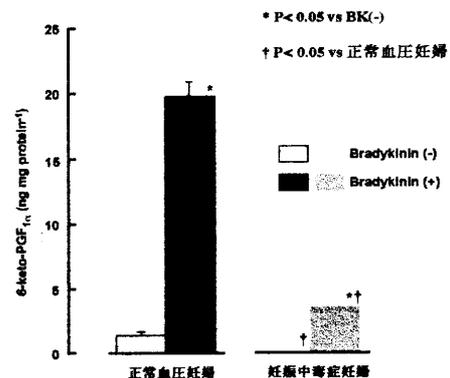


図4