

子宮収縮の早期発来に関する研究

陣痛発来前後のヒト羊膜における prostaglandin, thromborane, および mono hydroxy fatty acid 産生の検討

東京大学医学部産科婦人科学教室

佐藤和雄・木下勝之
安永洸彦

研究目的

ヒト分娩時の子宮収縮に関与する prostaglandin の産生機序を解明するにあたり、まず、分娩時に最も高い PG 合成酵素活性を示す羊膜をもちいて、external cofactor を加えず incubation を行い、arachidonic acid より転換される prostaglandin 及びその関連物質の同定を行った。

そこで、今回は、陣痛発来前のヒト羊膜と陣痛発来後の羊膜における prostaglandin 産生の相違を arachidonic acid より転換率で比較検討し、RG 合成酵素活性の変化の PG 産生機序における意義を検討した。

研究方法

(1) 組織：陣痛発来前の羊膜は5例の帝王切開例(妊娠37-39週)より採取し、陣痛発来中の羊膜は正常分娩時(5例、妊娠39-41週)に採取した。組織の preparation は採取後30分以内に行なった。組織は4℃に保存された。

(2) Incubation：4倍量の0.1M potassium-phosphate buffer (pH 7.4, 4℃)中の組織5gをhomogenateし〔 $1-^{14}C$ 〕arachidonic acid (2 μ Ci, 58mCi/mmol)を加え、external cofactorを加えず、37℃、10分間 incubation した。

(3) 抽出分離：反応は ethanol を加えて止め、次いで、2N, HCl にて pH3 に調整後、ethyl acetate で3回抽出した。その後 $\frac{1}{10}$ 量の水で洗浄した。この step で99%の radioactivity は回収された。さらに、silicic acid column chromatography で抽出物を分離し

た。用いた solvent は順に toluen (A), ethyl acetate : toluen (1:9), (B), ethyl acetate (C), methanol-ethyl acetate (1:9), (D), そして methanol (E) であった。各 fraction をさらに Thin layer chromatography で展開し、分離された各 radio active peak を溶出後、reversed phase partition chromatography で、物質を精整した。各 products の転換率を求め、陣痛発来前後で比較検討した。

(4) 物質の同定：各 product を diazomethane で methyl 化し、Tri methyl silyl ether 又は O-methyloxine-TMS-ether 誘導体を作成し、radio-gas chromatography (column, 1% SE 30)にて C-value を求め、GC-MS で (electron energy 22.5 eV, trap current 60 μ A) mass spectra を記録し、standard のそれと比較し物質の同定を行なった。

研究結果

(1) 陣痛発来前に得た羊膜では、silicic column chromatography で分離した Fraction A の radioactivity は92%であり、これは転換されなかった arachidonic acid であると同定された。分娩時のそれは82%であった。

(2) Fraction B は陣痛発来前 2.9 \pm 1.3%、分娩時 5.5 \pm 1.4% であった。この fraction の products は、15-hydroxy-5,8,10-heptadecatrienoic acid 及び C-20 mono hydroxy fatty acid で hydroxyl

group の位置は 9, 11, 12 の isomer であると同定された。

(3) Fraction C は大部分の PG 及び PG 関連物質が抽出される fraction であり、陣痛前では $2.4 \pm 1.3\%$ ($n = 5$) で、分娩時 $9.6 \pm 2.7\%$ ($n = 5$) に比し有意に低値であった (図 1)。

この fraction を TLC で展開すると図 2 のごとくの radio active peak が出現し、このうち main peak である C-II は PGE_2 であると同定され、陣痛前では 1.2%, 分娩時 6.2% に比し、有意に低かった。分娩時同定された TXB_2 (peak C-II の一部) 及び、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ (C-I) は陣痛前には検出出来なかった (図 3)。

考 察

ヒト羊膜における主要産生物質は陣痛発来前後においても、 PGE_2 であることが判明し、しかも陣痛発来前に比し分娩時には arachidonic acid を PG に転換する PG 合成酵素の活性が有意に上昇していることが、本研究により明らかとなった。一方、血中 PG metabolite を GC

-MS で定量すると $\text{PGF}_{2\alpha}$ の metabolite が主なものであるが、conversion 実験では $\text{PGF}_{2\alpha}$ の産生はわずかである。従って、血中 $\text{PGF}_{2\alpha}$ metabolite の主要産生部位は羊膜ではない可能性が強い。

また、比較的大量に産生される C-20 mono-hydroxy fatty acid の分娩時における意義は不明であるが、hydroxy acid か又は hydroperoxy acid の状態で、PG 産生調節機序に関与している可能性もある。

要 約

ヒト分娩時、陣痛発来前の羊膜 homogenate をもちいて、arachidonic acid より転換される物質を同定し、その転換率を比較検討した。その結果、 PGE_2 の産生が、分娩時には、陣痛発来前に比し有意に増加していることが明らかとなった。さらに、 TXB_2 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ も分娩時には産生され、また、C-20 mono hydroxy fatty acid も多量に産生されることが判明した。

図 1

Percentage of the products separated on silicic acid column chromatography

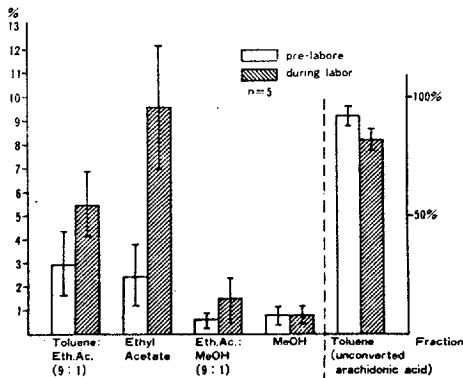
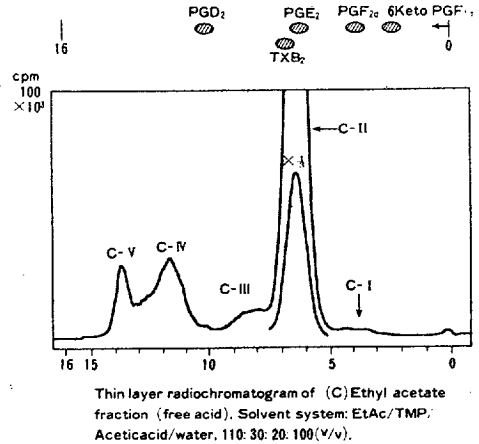
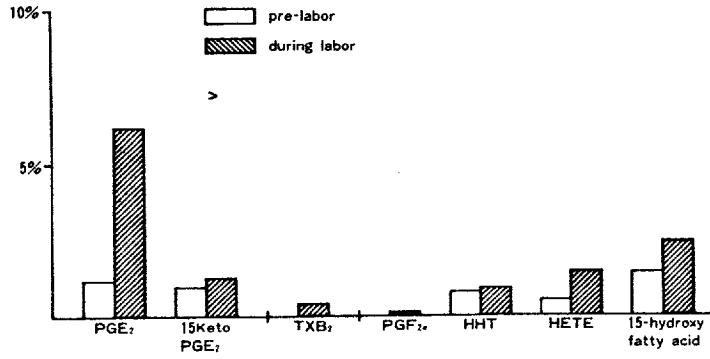


図 2



3 Conversion rate of the products from arachidonic acid in human amnion during pregnancy and labor





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

ヒト分娩時,陣痛発来前の羊膜 homogenate をもちいて,arachidonic acid より転換される物質を同定し,その転換率を比較検討した。その結果,PGE2 の産生が,分娩時では,陣痛発来前に比し有意に増加していることが明らかとなった。さらに,TXB2,PGF2 も分娩時には産生され,また,C-20mono hydroxy fattyacid も多量に産生されることが判明した。