



# 論文内容要旨

子宮内細菌感染による子宮収縮のメカニズムに関する研究

## 【はじめに】

周産期医療の進歩にもかかわらず、依然として未熟児は周産期死亡の大きな原因となっている。未熟児分娩は早産によるものが大部分を占めることから早産予防は周産期医療に携る者にとって克服しなければならない大きな問題の一つである。

近年、流早産の原因の一つとして子宮内細菌感染の重要性が指摘されるようになった。

その機序として、起炎菌のphospholipase A<sub>2</sub>活性により、リン脂質からアラキドン酸が遊離し、Prostaglandin（以下PG）が産生されて子宮収縮が起こり流早産をきたすとされている。

しかし、細菌の子宮筋への作用を実際に、筋収縮を測定して検討した報告は無い。

又、最近ロイコトリエンも子宮収縮物質として注目されるようになった。

## 【目的】

本研究では、細菌による子宮筋収縮作用を妊娠ラット子宮筋を用いてin vitroで検討しそのメカニズムの一つとしてロイコトリエンが関与しているか否かを明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

妊娠19～21日のウィスター系ラットから摘出した子宮筋標本を、23℃～30℃95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>ガスで飽和したKrebs Ringer液で満たしたマグヌス管内にセットし、等尺性の張力を測定した。

収縮の定量化には、 $\text{Contraction Index} = A \times F$ を用いた。（A：60mM KClによるK拘縮に対するAmplitudeの百分率、F：収縮回数/分）

## 【プロトコール】

1. phospholipase A<sub>2</sub>活性が高いと云われているBacteroides fragilis（以下B. fragilis）の生菌、超音波破碎した細片をマグヌス装置に加え、筋収縮を比較。
2. B. fragilisを超音波処理後累積的に加え、用量反応曲線をContraction Indexを用いてあらかわす。
3. 破碎菌を加えたKrebs Ringer液のphospholipase A<sub>2</sub>活性の測定。
4. phospholipase A<sub>2</sub>を累積的に加え、破碎菌の場合と比較。

5. 破碎菌を加える前後のKrebs Ringer液中のPGE<sub>2</sub>の測定。
6. phospholipase A<sub>2</sub>による子宮筋収縮に対するindomethacinの効果。
7. 破碎菌を加える前後のKrebs Ringer液中のロイコトリエンD<sub>4</sub>の測定。
8. phospholipase A<sub>2</sub>による子宮筋収縮に対するAA861の効果。
9. 破碎菌によるPGE<sub>2</sub>, ロイコトリエンD<sub>4</sub>産生に及ぼす, indomethacin, AA861の効果。
10. ロイコトリエンC<sub>4</sub>・D<sub>4</sub>による子宮筋収縮。

### 【結 果】

1. 生菌では収縮は起こらず, 超音波破碎してから加えると収縮が起こった。
2. 破碎菌を加えると, 収縮は濃度依存性に増加した。
3. 破碎菌を加えたKrebs Ringer液中にphospholipase A<sub>2</sub>活性が認められた。
4. phospholipase A<sub>2</sub>による収縮は, 破碎菌の場合と同様に濃度依存性に増加した。
5. 破碎菌を加えると, PGE<sub>2</sub>が産生された。
6. indomethacin存在下ではphospholipase A<sub>2</sub>による収縮は抑制された。
7. 破碎菌を加えると, ロイコトリエンD<sub>4</sub>が産生された。
8. AA861存在下では, phospholipase A<sub>2</sub>による収縮は抑制された。
9. indomethacin存在下ではPGE<sub>2</sub>産生が抑制され, AA861存在下ではロイコトリエンD<sub>4</sub>産生が抑制された。
10. ロイコトリエンC<sub>4</sub>・D<sub>4</sub>は妊娠ラット子宮筋を濃度依存性に収縮させた。

### 【結 論 と 考 察】

1. 子宮内細菌感染による子宮収縮は, 細菌が破壊された後, 引き起こされることが示唆された。
2. 起炎菌のphospholipase A<sub>2</sub>活性によりアラキドン酸が遊離し, PGが産生されて子宮収縮が起こることがin vitroで示された。
3. AA861は選択的lypoxigenase阻害剤で, PG産生を抑制しないことからロイコトリエン系も, 子宮内細菌感染による子宮収縮に関与している可能性が示唆された。

ロイコトリエン系も関与しているとすれば子宮内細菌感染による子宮収縮を抑制するには, 現在使われている抗生剤, B<sub>2</sub>刺激剤, マグネシウム製剤, カルシウム拮抗剤, cyclooxygenase阻害剤の他に, AA861, TMK777, azelastine hydrochlorideなどのlipoxigenase阻害剤や, glucocorticoid, mesilate gabexate, chlorpromazineなどのphospholipase A<sub>2</sub>阻害剤も有用である可能性があると考えられる。

## 審査結果の要旨

周産期死亡を減少させることは現代の周産期医療の急務の一つである。

未熟児分娩は周産期死亡の一大原因であり、早産によるものが大部分を占めることから、早産予防は解決されなければならない周産医療の大きな問題と言えるが、陣痛発来メカニズムは未だ完全には解明されていない。

近年、早産の原因の一つとして子宮内細菌感染の関与がクローズアップされてきたが、そのメカニズムも推論の域を出ていない。

このメカニズムが一日も早く解明され、早産予防に役立てることができれば、周産期死亡の減少、intact survivalの増加という形で周産期医療に大きく寄与すると考えられる。

このような観点から本研究は細菌による子宮筋収縮作用を妊娠ラット子宮筋を用いて、*in vitro*で検討し、メカニズムの一つとしてロイコトリエンが関与しているか否かを明らかにすることを目的としている。

本研究では、まず、生菌と超音波破碎後の菌を比較し、細菌による子宮筋収縮は細菌が破壊された後引き起こされることを示した。

次に破碎菌液中のphospholipase A<sub>2</sub>活性を証明し、破碎菌を子宮筋に加えるとprostaglandineが産生されること、子宮筋が収縮し、その収縮はindomethacinにより抑制されることから、産生されたprostaglandineによるものであることを示し、従来より言われていたメカニズムを実際に示した。

更に、細菌を子宮筋に加えると、ロイコトリエンも産生されること、indomethacinの存在によりprostaglandine産生だけが抑制され、5-lipoxygenase阻害薬AA861の存在によりロイコトリエン産生だけが抑制されることを示した上で、破碎菌による子宮筋収縮がAA861により抑制されることから細菌感染による子宮収縮にロイコトリエン系も関与している可能性を示し、治療への応用に言及している。

以上、本研究は、細菌による子宮筋収縮のメカニズムを、実際に細菌を用いて、初めて明らかにし、更に、細菌による子宮収縮は細菌が破壊された後引き起こされること、及びロイコトリエン系も関与している可能性があることを示したものであり、早産予防の研究に貴重な資料を提供するものと考えられ、学位論文に十分値すると判断される。