



Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Emad, Abdel Aziz El Maradny メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1060

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 207号	学位授与年月日	平成 8年 3月26日
氏 名	Emad Abdel Aziz El Maradny		
論文題目	<p>Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits (インターロイキン-8は家兔の頸管を熟化させる)</p>		

博士(医学) Emad Abdel Aziz El Maradny

論文題目

Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits

(インターロイキン-8は家兎の頸管を熟化させる)

論文の内容の要旨

目的

子宮頸管熟化(頸管熟化)とは妊娠後期に子宮頸部が軟化することをいう。頸管熟化と子宮収縮により子宮口が開大し胎児が娩出される。したがって頸管熟化は分娩が速やかに進行するために必須である。多くの難産は頸管熟化不全のために発生するがその有効な治療法は今まで見い出されていなかった。頸管熟化に際して頸管に好中球が遊走すること、また好中球由来のエラスターゼ、コラゲナーゼ活性が上昇することが知られている。インターロイキン-8(IL-8)は好中球の遊走因子でありまた好中球の活性化作用をもつサイトカインである。頸管熟化にこのインターロイキン-8が関与すると考え、子宮頸管近傍に投与したIL-8(IL-8腫錠)が頸管熟化を誘導するか否かについて検討した。

方法

IL-8(100ng)をウレテブゾールW35で溶解し腫錠薬を作成した。非妊娠家兎12羽、妊娠家兎8羽をそれぞれ無作為に2群に分けた。非妊娠家兎および妊娠15日の家兎に5日間腫内にIL-8腫錠薬を挿入した。対照としてIL-8を含まない基剤だけの腫錠薬を家兎に5日間挿入した。挿入後5日目に頸管を取り出し肉眼所見を観察後、水分計(フジテクニカ)にて頸管の水分量を測定した。また組織を10%ホルマリンで固定後、ヘマトキシリン-エオジン染色、ピクロサイナス染色、アルシアンブルー染色を施した。コラーゲン量はARUGUS100を用いて523nmの吸光度から測定し、グリコサミノグリカン量は600nmの吸光度から測定した。1つの切片から無作為に5視野抽出しその平均をそれぞれコラーゲン量、グリコサミノグリカン量とした。さらに組織上の白血球数を算出するため家兎の白血球を特異的に染色するRT2抗体(Cedarlane Laboratories, USA)を用い免疫染色(ABC法)を行った。染色された白血球から好中球を確認後5視野の好中球数を算出した。

結果

IL-8を投与した家兎では非妊娠、妊娠に関係なく肉眼所見で頸管の軟化と開大を示した。水分量はIL-8投与群で有意に増加した(非妊娠群 $P<0.0001$ 、妊娠群 $P<0.001$)。コラーゲン量はIL-8投与群で有意に減少した(非妊娠群 $P<0.0004$ 、妊娠群 $P<0.001$)。グリコサミノグリカン量はIL-8投与群で有意に上昇した(非妊娠群 $P<0.0009$ 、妊娠群 $P<0.01$)。好中球数はIL-8投与群で有意に増加した(非妊娠群 $P<0.0005$ 、妊娠群 $P<0.006$)。ヘマトキシリン-エオジン所見ではIL-8投与群は非妊娠、妊娠にかかわらず結合組織の密度が疎になり血管が拡張していた。IL-8投与群で4羽中4羽において分娩が発来したものの、胎内死亡をおこしたものはなかった。

考察

家兎にIL-8腫錠を投与すると子宮頸管に好中球が遊走し、水分量が増加し、コラーゲンが分解され、グリコサミノグリカンが増加した。これはヒトにおける頸管熟化の所見ときわめて類似していた。すなわち、IL-8腫錠投与は明らかに家兎の頸管熟化を促進させた。この機序は以下のように考えられる。IL-8が好中球を頸管に遊走させる。外来性に投与したIL-8により集積した好中球が活性化されエラスターゼやコラゲナーゼを放出する。その結果、頸管のコラーゲンやエラスチンが分解され間質

が疎になる。また IL-8 の血管透過性作用により水分が間質に増加する。さらに IL-8 はヒアウロン酸（グリコサミノグリカン）を増加させ間質に流出した水分を間質に留め頸管をさらに膨化、軟化させる。以上の如く IL-8 は頸管熟化を強力に促進する中間作動物質であると考えられた。ヒトにおいても熟化した頸管では IL-8 が劇的に上昇していることが報告されており、我々の動物実験結果は将来の頸管熟化不全の治療薬の開発に重要な意味を持つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

妊娠後期に子宮頸管部は軟化する。これを子宮頸管熟化（頸管熟化）という。この頸管熟化と子宮収縮により子宮口が開大し、胎児が出産される。頸管熟化について現在までその機序は不明の点が多かった。もしその機序が解明されれば、分娩を速やかに開始し終了させることも出来るし、頸管熟化不全のためにおこる難産の防止も可能である。

頸管熟化の際には好中球が頸管に遊走してくることが知られている。さらに好中球にはエラスターゼ、コラゲナーゼが存在しており、好中球の活性化によりこれらの酵素が放出されることも知られている。サイトカインの一つであるインターロイキン-8（IL-8）は好中球遊走因子であり、好中球活性化因子でもある。申請者は頸管の熟化に好中球遊走、酵素放出、それによるマトリックスの分解、局所の軟化が関係すると考えた。

（対象及び方法）

そこで、IL-8 をウレテブゾールW35に溶解し膣坐薬を作成しこれを非妊娠家兎と妊娠家兎の膣内に5日間挿入した。そして頸管の肉眼所見、組織所見、水分量、コラーゲン量、グリコサミノグリカン量、好中球数を測定した。

（結果）

結果であるが、IL-8 を投与した家兎は妊娠、非妊娠にかかわらず肉眼で頸管の軟化と開大を示した。またコラーゲン量の低下、グリコサミノグリカン量の増加、水分量の増加、好中球数の増加が見られた。これは妊娠末期の頸管に見られる所見に似ていた。

この機序として申請者は IL-8 の投与により子宮頸管部に好中球が遊走し、活性化され、顆粒球中のコラゲナーゼ、エラスターゼが放出されることにより頸管部のコラーゲン、エラスチンなどが分解することにより起こると考えた。さらに水分量の増加はグリコサミノグリカンの増加による水分の保留と、IL-8 による血管透過性の亢進の両者によると推察した。

（結論）

この結果は妊娠末期の頸管熟化に IL-8 が関係することの証拠とも考えられる。さらに申請者らは将来頸管熟化不全の治療薬に IL-8 を含む坐薬を開発しているが、その可能性を示唆する結果と考えられる。

この発表の後この研究に関連して次のような質問が出された。

- 1) 組織学的に頸管局所に好中球があまり見られないが、理由は何故か
- 2) 皮膚科領域では好中球の強い浸潤があってもコラーゲンの過度の分解は見られないのが普通である。何故子宮頸部ではそのようなことがおこるのか
- 3) 好中球の浸潤は血管周囲に限局されないのか
- 4) IL-8 の受容体の染色は行ったか
- 5) 腺維芽細胞の存在と熟化における意義はなにか

6) 最初に IL-8 を放出させる因子、機序はなにか

7) 子宮筋の伸展と IL-8 の放出の関係はなにか

これらの質問にたいする申請者の解答はおおむね正しく、申請者の論文は学位（医学）の授与に相応しいと審査委員全員が判定した。

論文審査担当者 主査 教授 高 田 明 和

副査 教授 大 野 龍 三 副査 教授 筒 井 祥 博

副査 講師 戸 倉 新 樹 副査 講師 山 本 龍 夫