

## カレントレビュー

## 3. 周産期

## b. 周産期をめぐるサイトカイン

## The Role of Citokines in the Parturition

寺尾俊彦

Toshihiko TERAO

## はじめに

分娩とは子宮内に宿った異物 (allograft) の排出機構と考えることができる。妊娠維持機構はこの排出機構 (拒絶機構) からの一時的遮断現象として捉えることもできる。また、早産は維持機構と排出機構のバランスにおいて、排出機構が優位となった状態ともいえよう。妊娠維持機構の破綻、すなわち分娩発来機序については、近年の分子生物学的手法の進歩によって次第に明らかにされつつある。

生体にみられる異物の排出機構には免疫学的拒絶反応、感染における炎症性反応、非感染性異物 (機械的刺激) の排出に際してみられる炎症性反応などがあり、何れも広義の炎症性反応を伴う。これら何れの炎症性反応においても、サイトカインが中間作動物質 (intermediate modulator) として重要な役割を担っている。胎

児など子宮内容物の排出現象、すなわち、分娩という現象もサイトカインが関与する広義の炎症性反応として捉えることができる (図1)。

妊娠はサイトカインの過度な発現を抑制することにより維持される。この妊娠維持機構において主役を果すのはステロイドホルモン、殊に progesterone である。妊娠末期にみられる progesterone の消退 (progesterone withdrawal) は妊娠維持機構の解除として捉えることができる。サイトカインの過度な発現を抑制する物質は羊水中にも存在する。すなわち、胎児尿由来のトリプシンインヒビター (urinary trypsin inhibitor, UTI) である。

本稿では以上の観点から、分娩周辺期におけるサイトカインとその制御について述べたい。

## サイトカインの作用

従来、サイトカインとは、(1) リンパ球の産生する細胞間の相互作用性高分子物質であるリンフォカイン、(2) 単核球 (単球・マクロファージ) の分泌するモノカイン、(3) 好中球などを遊走させるケモカインを総称したものであった。しかし、最近では、広く、多種多様な細胞が産生する免疫応答調節因子、増殖分化調節因子、抗腫瘍性因子としての高分子物質も含めて

浜松医科大学産婦人科

〒431-31 浜松市半田町3600

Department of Obstetrics and Gynaecology,  
Hamamatsu University School of Medicine,  
Hamamatsu

**Key words:** IL-1・IL-8・Cervical ripening・  
Urinary trypsin inhibitor・Parturition

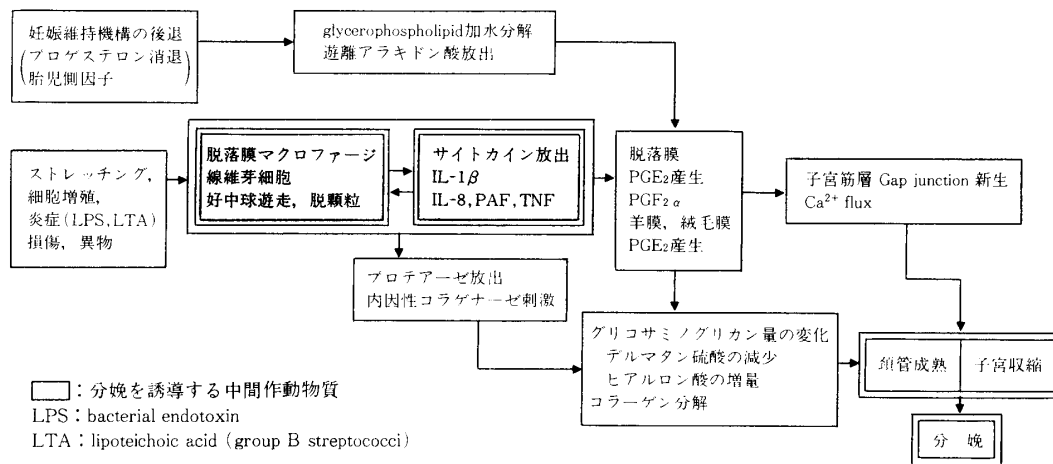


図1 分娩発来におけるサイトカインの役割

呼称するようになった。その構造上の違いから表1～4のように分類されている<sup>1)</sup>。

サイトカインは一般に同一細胞に複数の生物活性を示したり、同一サイトカインが多数の標的細胞に多種の生物活性を示したり（多様性）、複数のサイトカインが同一の細胞に対し同じような作用を示したり（重複性）することが特徴である。それぞれのサイトカインにはそれぞれ特異的なレセプターがあり、レセプターの発現もサイトカイン、サイトカインにより発現した物質、ホルモンなどにより影響を受け、互いに極めて複雑な制御をしている。

例えばIL-1にはマクロファージから他のサイトカイン(IL-6, IL-8など)やプロスタグランジン(PG)を産生させる作用、血管内皮細胞から他のサイトカインを産生する作用、好中球の血管内皮細胞への接着作用、破骨細胞活性化作用、線維芽細胞増殖作用、白血球活性化作用、発熱作用、T細胞からのIL-2産生作用、B細胞からの抗体産生作用、腫瘍細胞の増殖抑制作用、ACTH分泌亢進作用、好中球増多作用など、極めて多様な作用がある。このIL-1の作用にはTNF $\alpha$ の作用と重複する作用があり、両者が相乗的に働くこともある。また、産生過剰に対しフィードバックをかける作用もある。IL-1は

ACTH産生を亢進させ、その結果、グルココルチコイドの産生が高まり、IL-1産生は抑制されるという負の作用もある。

IL-1とTNFはそのレセプターは異なるが、両者とも発熱作用、急性相蛋白誘導、IL-6, IL-8などのサイトカインの産生誘導など、類似の生物活性を示す。後述するようにIL-8は頸管熟化に必須なサイトカインと考えられるが、このIL-8遺伝子発現はIL-1のみではなくTNFなどによっても起こる。これはIL-1とTNFがIL-8遺伝子の発現を誘導する際に、同一のDNA結合蛋白がIL-8遺伝子の同一のエンハンサー領域で結合し、これがIL-8遺伝子の発現に関与していると考えられているからである。

サイトカインとホルモンの違いを表5に示した<sup>1)</sup>。

### 子宮収縮とサイトカイン

分娩発来には子宮収縮と頸管の熟化が必須である。分娩発来において主役をなすサイトカインはIL-1 $\beta$ （子宮収縮）とIL-8（頸管の熟化）である（図1）。

IL-1 $\beta$ の産生刺激を受けたIL-1産生細胞（主として単球・マクロファージ系細胞）はIL-1 $\beta$ を産生してパラクリン/オートクリンの他の

表1 サイトカインの構造による分類と主な作用

- (1) 第1群(4- $\alpha$ ヘリカル束構造)
1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13  
免疫, 造血細胞の増殖/分化  
(B-cell, T-cell, Macrophage, 後天性免疫)
  2. IL-3, GM-CSF, IL-5  
免疫, 造血細胞の増殖/分化  
(好中球, 好酸球, Macrophage, mast cell, 先天性免疫)
  3. M-CSF, SCF, FLK-2L  
免疫, 造血細胞の増殖/分化 (Macrophage, 幹細胞)
  4. IFN- $\gamma$   
免疫, 造血細胞の増殖/分化 (免疫調節, 抗ウイルス作用)
  5. IL-6, LIF, OSM, CNTF, IL-11  
多相遺伝作用 (肝, 脂肪, 巨核球, 神経, 筋肉, Macrophage)
  6. Epo, G-CSF  
pleiotropic (赤血球, 好中球)
  7. GH, PRL  
成長 (ホルモン調節)
  8. IL-10, IFN $\alpha/\beta$   
免疫調節 (サイトカイン合成, 抗ウイルス作用)

## 注

IL, interleukin; CSF, colony-stimulating factor; G, granulocyte; M, macrophage; SCF, stem cell factor; FLK-2L, fetal liver kinase-2 ligand; LIF, leukaemia inhibitory factor; OSM, oncostatin M; Epo, erythropoietin; CNTF, ciliary neurotrophic factor; GH, growth hormone; PRL, prolactin; IFN, interferon

サイトカイン (GM-CSF, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8 など) の産生を促すと同時に多様な生物活性を示す。PG, PGs (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> ) 産生もその一つである<sup>2)</sup>。IL-1 $\beta$  が脱落膜, 卵膜, 子宮筋細胞において cyclooxygenase (COX-2) の産生を亢進させ<sup>3)</sup>, その結果, PGs 産生が亢進し, 子宮収縮を引き起こすことになる。また一方, PGs 活性は PG 分解酵素 (PG dehydrogenase, PGDH) により調節されている<sup>3)</sup>。

表2 サイトカインの構造による分類と主な作用

- (2) 第2群(長鎖 $\beta$ シート構造)
1. TGF $\beta$ s, Activin, Inhibin, BMPs  
分化, 成長阻止, 組織修復
  2. PDGF-A, PDGF-B, VEGF, PIGF  
成長 (上皮細胞, 内皮細胞)
  3. NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5  
再生, 成長, 分化 (神経細胞)
  4. TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , CD40L, CD27L, FASL  
免疫調節 (急性相反応, 細胞死)
  5. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$   
免疫調節 (急性相反応)
  6. FGFs, INT-2, KGF  
成長 (間葉系細胞, 神経外皮細胞)

## 注

TGF, transforming growth factor; BMP, bone morphogenetic protein; PDGF, platelet-derived growth factor; VEGF, vascular endothelial cell growth factor; PIGF, placenta growth factor; NGF, nerve growth factor; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; NT, neurotrophin; TNF, tumour necrosis factor; CD40L, CD27L, FASL, ligands for the cell surface antigens CD40, CD27 and Fas; IL, interleukin; FGF, fibroblast growth factor; KGF, keratinocyte growth factor

分娩発来においては, まず IL-1 $\beta$  の産生刺激が起こると考えられる。陣痛の発来とともに羊水中の PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  が著明に増加してることが知られているが, MacDonald and Casey<sup>4)</sup> のグループはその増加は, 後羊水よりも前羊水中で一層著明であることを明らかにした。陣痛が発来すると, IL-1 $\beta$  もやはり前羊水中で著しく増加する。このことは PGs や IL-1 は陣痛発来後の子宮の外傷性変化に応じて分泌されてくものと判断される。この分娩発来後に起こる羊水中の PGs や IL-1 $\beta$  の上昇は陣痛発来前にはみられていない。しかし一方, 陣痛開始直前の頸管組織では IL-1 が高値になっている。すなわち, まず頸管組織周辺で IL-1 産生が高まり, 単球・マクロファージ系細胞で PGs が産生され,

表3 サイトカインの構造による分類と主な作用

- (3) 第3群(短鎖 $\alpha/\beta$ 構造)
1. EGF, TGF $\alpha, \beta$ -cellulin, SCDGF, VVGF, Amphiregulin, HB-EGF  
増殖, 上皮細胞, 創傷治癒
  2. Insulin, IGF- I, IGF- II, Relaxin, Bombyxin  
代謝反応, 増殖, 分化, 間葉系細胞
  3. IL-8, GRO, PF-4, IP-10, MIP-2, NAP-2, GCP-2, ENA-78  
遊走(好中球, 好酸球, Macrophage), 先天性免疫
  4. MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , 1309  
遊走(好中球, 好酸球, Macrophage), 先天性免疫

## 注

EGF, epidermal growth factor; TGF, transforming growth factor; SCDGF, Schwann cell-derived growth factor; VVGF, vaccinia virus-derived growth factor; HB-EGF, heparin-binding EGF; IGF, insulin-like growth factor; IL, interleukin; PF, platelet factor; IP, interferon-inducible protein; MIP, macrophage inflammatory protein; GCP, granulocyte chemotactic peptide; MCP, monocyte chemotactic peptide; TK, tyrosine kinase; TM, transmembrane domain; GRO, growth related cytokine; NAP, neutrophil-activating peptide

これにより軽度の子宮収縮が開始する。それによりますますIL-1やPGsの産生が亢進し、羊膜、絨毛膜、脱落膜、子宮筋細胞の何れの細胞でも大量にPGsが産生されるものと思われる。

一方、羊膜、絨毛膜、脱落膜、子宮筋細胞におけるPGs産生はPGDHにより調節されている。PGDHの半減期は47分と極めて短い。PGsを効率的に不活性化することにより、PGsレベルを調節している。PGDHは肺、肝、腎の血管床で高く、子宮内膜にも高濃度で存在する。分泌期内膜、非妊娠時の子宮筋細胞で高い。妊娠すると更に増加し、絨毛膜、脱落膜、胎盤で最も高濃度に存在する。PGDH濃度はprogesterone

表4 サイトカインの構造による分類と主な作用

- (4) 第4群(モザイク構造)
1. HRG $\alpha\beta$ s, NDF, ARIA, GGF  
成長, 分化(神経細胞, 上皮細胞)
  2. HGF  
成長(肝細胞, 上皮細胞, 内皮細胞)
  3. IL-12  
免疫調節(T-cell, NK-cell)

## 注

HRG, heregulin; NDF, Neu differentiation factor; ARIA, acetylcholine receptor inducing activity; GGF, glially growth factor; HGF, hepatocyte growth factor; IL, interleukin

表5 ホルモンとサイトカインの違い

	ホルモン	サイトカイン
産生場所	少ない	多い
標的細胞	多い	少ない
生物学的作用	恒常性	攻撃性, 創傷治癒
過剰作用性	低い	高い
多相遺伝作用	低い	高い
循環血液中存在	存在する	存在は稀
作用様式	広汎	局所 (オート/パラクリン)
産生刺激	生理的変動	外的刺激

teroneにより制御されていて、抗progesterone製剤であるRU486の投与により減少する。したがって、RU486の投与はPGsの高値を招いて<sup>5)</sup>、流産に至らしめる。

分娩発来後には羊水中のPGs濃度は次第に増加してくるが、脱落膜、絨毛膜のPGs濃度を測定すると、羊水中のようには高くない。これは脱落膜、絨毛膜のPGsがPGDHにより、順次分解されるからである。それに対し羊水や子宮筋細胞ではPGDHが高濃度とはならず、したがって、羊水や子宮筋細胞のPGsは高濃度に維持されるものと思われる。

IL-1 $\beta$ が発現する機序には多数の回路を通して行われ、また発現したIL-1 $\beta$ は単にPGsの発

現に作用するだけではなく、頸管細胞から IL-8 を産生し、この IL-8 (ケモカイン) の発現によって集積した好中球からもサイトカインを分泌するというネットワークをつくる。IL-1 $\beta$  は progesterone の消退により発現されやすくなり、炎症 (LPS, TNF, マクロファージによる IL-1 産生) や fibroblast のストレッチング<sup>6)</sup>、すなわち、妊娠末期における子宮頸管への荷重の増加、子宮頸管への手指による刺激 (卵膜剝離) による分娩誘発、ラミナリア桿による頸管拡大などによっても誘導される。

IL-1 $\beta$  の産生刺激は細菌感染 (リポポリサッカライド, LPS) において最も顕著であるが、非感染性炎症反応 (上記のストレッチングなど) においてもみられる。

さらに、IL-1 $\beta$  は子宮収縮物質 (uterotonin) の一種であるオキシトシン、およびそのレセプターの発現に関与していることが、次第に明らかにされつつある。

以上のように、分娩周辺期には多種のサイトカインが関与して多様な生物活性を発現させ、胎児を排出させるという方向に向かうことになる。

### 頸管熟化とサイトカイン

頸管は妊娠中には硬く閉じていて、妊娠を維持する役目を担うが、分娩に際しては軟化、開大、熟化して胎児排出を容易にする。この頸管の熟化過程は分娩の発来機構の一環として子宮収縮 (陣痛) の発来と同期して起こる。これを制御しているのも炎症や免疫に関与する物質、すなわち、IL-1 や IL-8 などのサイトカインである。頸管の熟化には、殊に IL-8 が関与している。

IL-1 $\beta$  が発現する機序には多数の回路を通して行われ、また発現した IL-1 $\beta$  は単に PGs の発現に作用するだけではなく、頸管に存在するマクロファージから IL-8 を産生し、この IL-8 (ケモカイン) の発現によって集積した好中球から

もサイトカインを分泌するというネットワークが形成されることは、既に述べた。遊走した好中球からはエラスターゼが放出され、コラーゲン分解<sup>7)</sup>を行う。これにより頸管コラーゲンは疎になり、頸管は熟化する。また、内因性コラーゲン分解酵素 (MMP, マトリックス・メタロプロテアーゼ) の産生放出を促して同様に頸管熟化の方向に作用する。MMP は頸管の I 型, III 型コラーゲンやプロテオグリカン, ラミニン, フィブロネクチンなども分解する。MMP は proMMP1, proMMP3 から活性化されて産生されるが、IL-1 $\beta$  には proMMP の産生亢進作用がある。一方、頸管にはこの酵素のインヒビターも存在する (TIMP1, TIMP2)。proMMP および TIMP の産生はホルモンの制御も受けている<sup>8)</sup>。例えば DHAS により proMMP1 の産生が亢進し、progesterone により TIMP1, TIMP2 の産生が亢進する。また proMMP2 における latent form は progesterone により増加し、一方 active form は減少する。更に、IL-8 は頸管細胞に働いてグリコサミノグリカンの質を変えるように作用する。すなわち、頸管組織のグリコサミノグリカンはデルマトン硫酸から保水性の高いヒアルロン酸に変化する。また、血管透過性が亢まり、頸管の水分量は著増する。

妊娠の進行とともに頸管粘液中の IL-8 濃度は増加し、殊に妊娠末期になると著しく増加する。この IL-8 濃度の増加は妊娠末期に子宮頸管にかかる荷重刺激によるものと思われる。また、早産では細菌 (LPS) の刺激で IL-8 濃度が増加すると思われる。

我々は IL-8 腔錠挿入が頸管を著明に熟化させることを見出した<sup>9)~11)</sup>。IL-8 腔錠 (100ng/錠) を作製して家兎腔内に 1 日 1 錠 4 日間挿入し、頸管の変化についてみると、図 2 (非妊家兎 IL-8 腔錠挿入前)、図 3 (非妊家兎 IL-8 腔錠挿入後)、図 4 (妊娠家兎 IL-8 腔錠挿入前)、図 5 (妊娠家兎 IL-8 腔錠挿入後) のようになる。IL-8 腔



図2 非妊家兎頸管組織  
IL-8腔錠挿入前

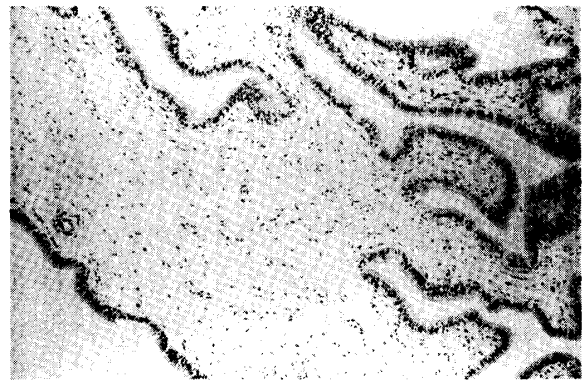


図4 妊娠家兎頸管組織  
IL-8腔錠挿入前



図3 非妊家兎頸管組織  
IL-8腔錠挿入後



図5 妊娠家兎頸管組織  
IL-8腔錠挿入後

錠の挿入により著明に頸管の熟化が起きていることがわかる。

一方、IL-8 receptor についてみると、IL-8 receptor は腔上皮細胞や頸管組織に存在するが、殊に estrogen や DHAS により発現が亢進する。妊娠末期における急激な estrogen の上昇は、IL-8 receptor を発現させ、IL-8がそれに結合することにより、頸管の熟化が急速に進行するものと思われる。

#### 分娩発来を抑制する機序

allograft が排除されることなく生着し続け

る機序、すなわち妊娠維持機構に関しては極めて多くの研究がなされてきた。殊に、子宮、胎盤は母児の接点としての免疫学的 battle ground であり、そこにおける免疫学的寛容性の獲得に関する研究が主なものであった。妊娠末期における分娩の発来は妊娠維持機構の解除と考えることができ、この分娩直前に起こる変化を知ることは免疫学的寛容性の成立機序を知るうえでも興味深い。

分娩直前の母体の変化として最も著しいのは内分泌の変化である。progesterone は妊娠の維持に必須なステロイドである。胎児の内分泌環

境の変化が母体の内分泌環境に変化をもたらすことにより分娩が発来するという Liggins 一派の研究<sup>12)13)</sup>は今なお不朽のものとして生きている。Liggins 一派の研究はカリフォルニア北西部の野草（カルフォルニア・ベラトルム）を食べた妊娠ヒツジが単眼、小頭の胎子を宿し、この胎仔には下垂体が存在せぬため ACTH を欠き、副腎低形成となり、胎児副腎性 cortisol 低下のため胎盤で estrogen が産生されず、結局過期産、子宮内胎児死亡となることを実験的に証明したものである。分娩直前の急激な cortisol の上昇と progesterone の消退と estrogen の上昇がヒツジの分娩発来に必須であることを証明した。正常ヒツジ胎仔の下垂体から急激に分泌される ACTH が cortisol の上昇を惹起するが、ACTH の急激な分泌を促す“分娩発来の引き金”はまだ明らかではない。子宮頸管における IL-1 の増加と ACTH の急激な分泌との関係に興味をもたれるが、この点については今後の問題である。

ヒツジにおけるこの cortisol 上昇は胎盤の  $17\alpha$  ヒドロキシラーゼ活性を刺激して progesterone から estrogen 産生を促進し、相対的に progesterone の減少をもたらす。estrogen の急激な上昇が母体脳下垂体に作用し、オキシトシン放出を促すとともに、 $PGE_2$  の産生増加を促進する可能性もある。また、先に述べたように progesterone の消退がサイトカインを介して  $PGF_{2\alpha}$  の産生亢進を来すことも明らかとなっている。

分娩に関与するステロイドホルモンには DHAS, estradiol, progesterone,  $16\alpha$ -OH-progesterone,  $16\alpha$ -OH-DHAS などがあり、これらは胎児側から産生されるステロイド、あるいはその代謝物であることから、ヒトでも胎児性ホルモンが分娩発来に関与していると考えられている。これらの胎盤性 estrogen や DHAS が減少する症例として無脳児、胎児副腎過形成、

胎児下垂体欠損、胎盤性サルファターゼ欠損症などが知られているが、これらの症例では自然陣痛が発来しにくく、過期産になりやすい。しかし、陣痛が全く発来しないわけではなく、このホルモン説だけでは陣痛発来機序を説明することができない。

progesterone や cortisol が免疫抑制物質であることはよく知られた事実であり、いずれもリンパ球の増殖を阻害する。progesterone は移植において白血球の浸潤を抑制したり、炎症性反応を抑制するが、allograft である妊娠においても、同様である<sup>14)</sup>。先に述べたように、抗プロゲステロン剤である RU486 の投与により妊娠が中絶されることから、progesterone が妊娠の維持に重要であることが推察される。COX-2 と PGDH の産生に progesterone が関与し、例えば RU486 を投与すると、PGE が小血管において急激に産生され、血管の拡張、血管緊張性の変化、血管透過性が亢進することが知られている。Liggins 一派の分娩発来機序に関する研究でも明らかのように、分娩の発来には progesterone の消退が重要であり、妊娠末期におけるこの変化が免疫抑制からの解除、すなわちサイトカインの著明な発現に重要であることを意味している。

しかし、早産が起こる妊娠週数においては、まだ progesterone の消退はみられず、維持機構としての内分泌環境は保持されている。早産に至るのはこの維持機構を凌駕するような子宮収縮や頸管の熟化が起こるからであり、早産では内分泌による妊娠維持作用を上回るような炎症性変化が起こることによるのであろう。現在では多くの早産に絨毛羊膜炎が関与すると考えられるようになった。絨毛羊膜炎は latent に進行し、無症状のことが多いが、局所(子宮頸管)では感染による炎症性変化が進行している。早産妊婦では、頸管粘液中のサイトカイン(IL-1, IL-6, IL-8)や好中球エラスターゼ活性が高値に

なっていることが明らかとなっている<sup>15)~17)</sup>。絨毛羊膜炎に至るプロセスはまず頸管から細菌が上行性に進入し、ついには卵膜、絨毛膜、羊水へと達する。この細菌（菌の種類は問わない）の上行性感染に従ってマクロファージが遊走してIL-1 $\beta$ を放出し、これに伴って頸管ではIL-8など他のサイトカインが放出され、好中球が遊走してくる。この好中球が脱顆粒したときにエラスターゼを放出し、子宮頸管のコラーゲン分解に作用する。IL-1 $\beta$ が過剰に発現された後のプロセスは妊娠末期における分娩発来のプロセスと同様であろう。以上の分娩機序をまとめると図1のようになる。

更にまた、サイトカインの発現や好中球エラスターゼなどを制御する物質が羊水中には多量に存在する。胎児尿に由来するUTIがそれである。胎児尿には成人尿に比し約100倍のUTIが存在する。UTIはKunitz型インヒビターでトリプシン阻害、プラスミン阻害、エラスターゼ阻害など多様な酵素阻害作用を有するとともにサイトカインの発現をも抑制する<sup>18)~22)</sup>。羊水中には抗トリプシン作用、抗エラスターゼ作用を示す $\alpha$ 1アンチトリプシンも存在するが、これにはサイトカイン抑制作用はない。UTIは子宮筋細胞、頸管細胞などで外的刺激（LPS、ストレッチングなど）に際して生じるCaの細胞内流入を抑制し、細胞内刺激伝達系をブロックする。その結果、子宮収縮（PGs産生）や頸管熟化（IL-8産生）を抑制することになる。

このUTIを腔錠にして切迫流産の治療を行うという試みが開始された。

## おわりに

近年の分子生物学的手法の進歩により、分娩の発来機序が次第に明らかとなってきた。殊に子宮収縮や頸管熟化においてサイトカインの果す役割が明らかになってきた。また、生化学的手法でサイトカインを制御することにより、子

宮収縮や頸管熟化を制御することも可能になってきた。これにより早産や難産の治療にも新たな展開がみられよう。

## 文 献

1. Nicola NA. An introduction to the cytokines. In: Nicola NA, ed. Guidebook to Cytokines and Their Receptors. Oxford, NY, Tokyo: Oxford University Press, 1994; 1-7
2. Mitchell MD. Sources of eicosanoids within the uterus during pregnancy. In: McNellis D, Challis J, MacDonald PC, Nathanielsz P, Roberts J, eds. The Onset of Labor, Cellular and Integrative Mechanisms. Ithaca NY: Perinatology Press, 1988; 165-183
3. Kelly RW. Pregnancy maintenance and parturition: The role of prostaglandin in manipulating the immune and inflammatory response. Endocrine Reviews 1994; 15: 684-706
4. Casey ML, MacDonald PC. Biomolecular processes in the initiation of parturition: Decidual activation. Clin Obstet Gynecol 1988; 31: 533-552
5. Kelly RW, Bukman A. Antiprogesterone inhibition of uterine prostaglandin inactivation: A permissive mechanism for uterine stimulation. J Steroid Biochem 1990; 3: 97-101
6. Kanayama N, Fukamizu H. Mechanical stretching increases prostaglandin E2 in cultured human amnion cells. Gynecol Obstet Invest 1989; 28: 123-126
7. Kanayama N, Terao T. Relationship of serum levels of pro-type collagen peptide and type 7S collagen with cervical maturation. Gynecol Obstet Invest 1992; 34: 24-26
8. Sato T, Ito A, Mori Y, Yamashita Y, Hayakawa T, Nagase H. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblasts. Biochem 1991; 275: 645-650



9. *Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Sumimoto K, Terao T.* Interleukin-8 induces cervical ripening in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 77—83
10. *Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Sumimoto K, Terao T.* The effect of interleukin in rabbit cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 60 : 75—80
11. *Kanayama N, Kajiwara Y, Goto J, Maradny EE, Maehara K, Audou K, Terao T.* Inactivation of interleukin-8 by aminopeptidase N (CD13). *Leukocyte Biol* 1995 ; 57 : 129—134
12. *Liggins GC.* Premature parturition after infusion of corticotropin or cortisol into fetal lambs. *J Endocrinol* 1968 ; 42 : 323—329
13. *Liggins GC, Forster CS, Grieves SA, Schartz AL.* Control of parturition in man. *Biol Reprod* 1977 ; 16 : 39—56
14. *Ito A, Imada K, Sato T, Kubo T, Matsushima K, Mori Y.* Suppression of Interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994 ; 301 : 183—186
15. *Limvarapuss C, Kanayama N, Terao T.* Elastase activity of endocervical mucus in normal pregnancy. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1992 ; 18 : 147—153
16. *Kanayama N, Terao T.* The relationship between granulocyte elastase-like activity of cervical mucus and cervical maturation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991 ; 70 : 29—34
17. *Kanayama N, Terao T, Horiuchi K.* The role of human neutrophil elastase in the premature rupture of membranes. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1988 ; 14 : 389—397
18. *Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T.* Urinary trypsin inhibitor has a protective effect on the amnion. *Gynecol Obstet Invest* 1994 ; 38 : 169—172
19. *Kanayama N, Maradny EE, Halim A, Maehara K, Kajiwara Y.* Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 60 : 181—186
20. *Maradny EE, Kanayama N, Halim A, Maehara K, Terao T.* Urinary trypsin inhibitor may have a protective effect on endothelial cells in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ; 73 : 755—757
21. *Kanayama N, Halim A, Maehara K, Kajiwara Y, Fujie M, Terao T.* Kunitz-type inhibitor prevents lps-induced increase of cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in human neutrophils and huvec cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 207 : 324—330
22. *Maehara K, Kanayama N, Halim A, Maradny EE, Oda T, Fujita M, Terao T.* Down-regulation of interleukin-8 gene expression in HL60 cell line by human kunitz-type trypsin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 206 : 927—934