

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1601 号

## Expression of Interleukin (IL)-1 receptor I and IL-1 receptor accessory protein in the pregnant rat myometrium at late gestation

(妊娠後期でのラット子宮筋における IL-1 receptor I および IL-1 receptor accessory protein の発現)

石黒 共人 (いしぐろ ともひと)

博士 (医学)

### 論文内容の要旨

近年、人間を含む多くの哺乳類において分娩のメカニズムに炎症が関与しているという事は広く受け入れられている。多くの研究で、妊娠後期における proinflammatory cytokine の一つとしての Interleukin-1 (IL-1)が調べられており、IL-1 は分娩で重要な役割をしているといわれている。しかし、同じ妊娠後期での IL-1 receptor (IL-1R) I、IL-1RII、IL-1R accessory protein (IL-1RAcP) および中枢神経のみで発現するといわれている IL-1RAcP である the brain-dominant IL-1RAcP (IL-1RAcPb)を調べた報告はほとんどない。本研究は、妊娠後期の子宮筋において IL-1 $\alpha$  と IL-1 $\beta$  の濃度変化が生じるだけでなく、IL-1RI または IL-1RAcP の発現の増加により IL-1 への感受性が増加し IL-1RI が活性化することで陣痛が発現し、さらに IL-1RI 発現は progesterone の生理的低下により作り出されているとの仮説を想定した。

IL-1RI、IL-1RII、IL-1RAcP と IL-1RAcPb の変化と分娩との関係を調べるため、妊娠後期のラットより子宮筋、子宮頸部、卵巣、胎盤、全血を採取し quantitative real-time PCR を用い IL-1RI、IL-1RII、IL-1RAcP と IL-1RAcPb の RNA 発現を測定した。また、progesterone が IL-1RI の RNA 発現にどのように関与しているか調べるため、RU486 (progesterone antagonist)投与ラットと progesterone 投与ラットから子宮筋を採取し IL-1RI の RNA 発現を測定した。

子宮での IL-1RI、IL-1RAcP 及び IL-1RAcPb の mRNA 発現は、分娩に向かって有意に増加を示した。陣痛誘発作用のある RU486 投与ラットの子宮上部では、24 時間後に IL-1RI の mRNA 発現が vehicle のみ投与ラットと比べ有意に増加を示した。また、妊娠 23 日 progesterone 投与ラットでは、妊娠 22 日陣痛中 control ラットと比べ、子宮上部および下部で IL-1RI の mRNA 発現が有意に減少を示していた。これらのデータは、IL-1RI の RNA 発現が progesterone により調節されている可能性を示した。子宮下部での IL-1RAcPb の mRNA 発現は、我々の実験で測定した組織中で最も高く、また、子宮以外の組織ではほとんど発現を認めなかった。子宮での IL-1RAcPb の mRNA 発現は、陣痛に向かって増加し、他の組織での発現はほぼ変化が認めず、その差は分娩に向かって増加を示した。

IL-1 は IL-1RI と IL-1RAcP を通してのみその機能を発現できるため、分娩に向かい子宮で IL-1RI と IL-1RAcP の mRNA が増加することは、妊娠後期での IL-1RI と IL-1RAcP の発現により、子宮での IL-1 の効果発現がコントロールされていることを示している可能性がある。これらのデータは、子宮の IL-1 に対する感受性が妊娠後期に増加していることを示しており、分娩制御のためのメカニズムである可能性を示している。本研究以前では中枢神経のみで発現するといわれていた IL-1RAcPb の発現増加は、妊娠後期における中枢神経と子宮筋活動性の生理的関連を連想させる。