

氏名(生年月日)	栗崎(本多)京子(昭和23年7月11日生)		
本籍	東京都		
学位の種類	医学博士		
学位授与番号	乙第888号		
学位授与の日付	昭和61年12月17日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第5条第2項該当)		
学位論文題目	周産期子宮における肥満細胞の動態とその役割 についての実験的研究 (主査)		
論文審査委員	教授 外野正巳	教授 内野滋雄	教授 藤原幸郎

論文内容の要旨

緒言

妊娠中に増加した子宮組織内のコラーゲンは、分娩後急速に分解され、数日間で非妊娠時の量に戻ることが知られている。マウスでは分娩後の2日間で、分娩時のコラーゲンの約90%が分解され、子宮から消失する。このように分娩後の子宮は生体内で最も急激にコラーゲン分解が起こる臓器であることから、コラーゲンの分解機構を知るためのよいモデルと考えられている。

コラーゲンの分解は、コラゲナーゼによるコラーゲンの断片化に始まる。しかし、コラーゲンの分解が開始する分娩時には、子宮組織中のコラゲナーゼの大部分は活性を示さず活性化を待っている状態にある。このコラゲナーゼの活性化には、血管透過性の亢進により、血清中に存在するプラスミノゲン等のコラゲナーゼ活性化酵素を子宮組織内へ浸透させる必要がある。ここで血管透過性亢進因子を持っている肥満細胞に着目し、周産期子宮におけるコラーゲン量の変動と肥満細胞の役割について検討を加えた。

実験材料及び方法

実験動物はIVCS系雌マウスを用い、12時間明、12時間暗の照明環境、自由摂食および摂水で飼育した。8週齢で交配を行い、膈プラグが確認できた日を妊娠0日とした。この系のマウスの妊娠期間は19日であり、分娩後の動物はすべて授乳を行わせた。妊娠16、17、18日、分娩日、分娩後1、2日目に10匹ずつ屠殺し、子宮角(Uterine horn)を取り出し、重量を測定した。胎盤および胎児は取り除いた。これらの子宮角はハイドロキシプロリンの定量まで -20°C で凍結した。各々の子

宮角全体をスクリーキャップ付試験管に入れ、6 N塩酸 2 mlを加え、加水分解後に Woessner 法で
ハイドロキシプロリンを定量し、コラーゲン量の指標とした。結果は左右の子宮角の測定値の合計で
示した。

組織学的検索は、妊娠 16 日目から分娩後 2 日の間、1 日あたり 3 匹ずつ屠殺し、子宮角を 10 % 中
性緩衝ホルマリン (PH7.4) で固定した。その後パラフィンに包埋し、3 μ の切片とした。染色はヘ
マトキシリン—エオシンおよびギムザ法を施行した。

肥満細胞数は、ギムザ染色を行った標本の胎盤および胎盤底下の子宮間膜側にて 1 個体あたり 3 ケ
所計測した。次に、肥満細胞数を計測した部位の面積を画像解析機 (MOP-30) で算出し、結果を
単位面積あたりの肥満細胞数として表わした。また脱顆粒肥満細胞は、細胞周辺に 10 個以上顆粒が
みられたものとし、この数を肥満細胞の全数に占める割合として示した。

統計処理は、Student's t 検定および χ^2 検定を用いた。

結 果

臓器重量は妊娠 16 ~ 18 日目の間はほぼ一定であり、分娩日にはやや減少し、分娩後 1 日、2 日に
急激な減少がみられた。

ハイドロキシプロリン量は、妊娠 16 日から分娩日にかけてはほぼ一定であり、その後、分娩後 1
日、2 日と急激な減少を示した。すなわち、ハイドロキシプロリンの急激な減少は分娩日以後におこ
り、臓器重量の変化と一致していた。

肥満細胞数は、妊娠 16 日から 18 日は少なく、妊娠 18 日目から分娩日にかけて急激に増加した。
また、肥満細胞は、妊娠 16 日から分娩日にはほとんど顆粒を放出しておらず、分娩日以後に急激な
顆粒放出がみられた。胎盤底下と胎盤底間の子宮間膜側における肥満細胞数には差はなかった。

ヘマトキシリン—エオシン染色標本でみると、血管透過性亢進に基づくものと思われる水腫が分娩
日に出現し、肥満細胞数の増加時期と一致した。

考 察

肥満細胞数は妊娠 18 日目から分娩日にかけて急激に増加し、肥満細胞数が増加した分娩日には、
血管透過性亢進に基づくと思われる水腫が出現した。この水腫の出現は、血清中のコラーゲナーゼ活性
化酵素 (プラスミノゲン等) が、血管透過性亢進により子宮組織へ浸透していることを示唆してい
る。子宮組織へ浸透したコラーゲナーゼ活性化酵素が不活性状態のコラーゲナーゼを活性化し、分娩後の
急激なコラーゲン分解を起こすものと考えられる。分娩時の不活性型コラーゲナーゼを活性型コラーゲ
ナーゼにするために、肥満細胞は血管透過性を高めることにより、コラーゲナーゼ活性化酵素を子宮組織
内へ浸出させる役割を担っていると解される結果が得られた。

論文審査の結果の要旨

栗崎 (本多) 京子提出の「周産期子宮における肥満細胞の動態とその役割についての実験的研究」

に関する学位論文について審査した結果の要旨は次のとおりである。

目 的

分娩直後の子宮の急激な減量には、妊娠中に増加している子宮壁内コラーゲン線維の速やかな分解消失が大きく関与していることが知られている。一方その際、形態学的には肥満細胞の数的増減が主要所見の一つとして注目される。本研究では、分娩前後における子宮壁内肥満細胞の消長を詳細に観察し、コラーゲン分解との相関性について検討した。

方 法

実験動物はNCS系統マウスを用い、陰プラグが確認できた日を妊娠0日とした。この系のマウスの妊娠期間は19日である。妊娠16, 17, 18日, 分娩日, 分娩後1, 2日目に10匹ずつ屠殺し、子宮角を取り出し重量を測定した。その後、各々の子宮角全体のハイドロキシプロリンをWoessner法で定量し、コラーゲン量の指標とした。組織学的検索は妊娠16日目から分娩後2日にわたり、毎日3匹ずつ屠殺し、子宮角をホルマリン固定後、ヘマトキシリン-エオジンおよびギムザ染色標本を製作した。肥満細胞数は、ギムザ染色標本の胎盤および胎盤直下の子宮間膜側にて1個体あたり3ヶ所計測し、計測した部位の面積を画像解析機で算出、結果を単位面積あたりの肥満細胞数として表わした。

結 果

臓器重量は妊娠16～18日目の間ほぼ一定であり、分娩日にはやや減少し、分娩後1日, 2日に急激な減少がみられた。ハイドロキシプロリン量は、分娩後1日, 2日と急激な減少を示した。すなわち、ハイドロキシプロリンの急激な減少は分娩日以後におこり、臓器重量の変化と一致していた。

肥満細胞数は、妊娠16日から17日は少なく、妊娠18日目から分娩日にかけて急激に増加した。また、高圧の水腫が分娩日に認められた。この水腫の出現は、血清中のコラーゲナーゼ活性化酵素が、血管透過性亢進により子宮組織へ浸透していることを示唆する。

本論文の価値判定

分娩前日から子宮壁内に急増する肥満細胞は、分娩日の著明な水腫発生に関与し、これより血清内コラーゲナーゼ活性化酵素の子宮壁内浸透が招来され、つづいて分娩後1日, 2日目のコラーゲンの急激な減量による子宮重量の低下がおこる、という現象的ならびに時間的相関性を明らかにしたものである。この知見は、分娩直後における子宮の生理的萎縮の機序解明に基礎的データを提供するものであり、学位論文としての価値を認めた。

〔主論文公表誌〕

東京医科大学雑誌 第45巻第1号

周産期子宮における肥満細胞の動態と その役割についての実験的研究

東京医科大学解剖学教室 (指導: 外野正己教授)

栗崎(本多) 京子

Experimental Study on Biological Activity of Uterine Mast Cells in Perinatal Period

KURISAKI HONDA Kyoko

Department of Anatomy, Tokyo Medical College
(Director: Pro. Masami HOKANO)

In order to determine whether mast cells play a role on rapid postpartum collagen degradation in the murine uterus or not, the following experiment was undertaken. It is of particular interest that postpartum uterine involution which represents the fastest rates of all connective tissues is due to the collagen degradation. Collagen contents, which was estimated as hydroxyproline, decreased after the day of parturition. It is generally thought that collagen fibers are initially attacked by collagenase. On the day of parturition, most of collagenase is a state of latent proenzyme being awaiting activation. Its activation begins for a fragmentation of proenzyme of protease derived from the serum under physiological conditions. The number of mast cells in the mesometrial side of uterine horn became high on the day of parturition. At the same time, the edema probably induced by the high vascular permeability was observed in the major part of uterine tissue before the onset of the collagen degradation on the day of parturition. Such an edema might be caused by penetration of collagenase activating proteases to the uterine tissue. Plasminogen penetrated into the uterine tissue can be effectively converted to plasmin by uterine plasminogen activator. After, plasmin transformed a latent collagenase to an active collagenase, the postpartum collagen degradation starts. These results suggest that mast cells induce the high vascular permeability, so that collagenase activated protease can penetrate to the uterine tissue.

緒 言

妊娠中に増加した子宮組織内のコラーゲンは、分娩後急速に分解され、数日間で、非妊娠時の量に戻ることが知られている¹⁾²⁾。マウスでは分娩後の2日

間で、分娩時のコラーゲンの約90%が分解され子宮から消失する³⁾⁴⁾⁵⁾。このように、分娩後の子宮は生体内で最も急激にコラーゲンの分解が起こる臓器であることから、コラーゲンの分解機構を知るためのよいモデルと考えられている。

(昭和61年9月16日受付, 昭和61年9月29日受理)

Key words: 肥満細胞 (mast cell), 血管透過性 (vascular permeability), 周産期 (perinatal period), 子宮 (uterus), コラーゲン分解 (collagen degradation)

(1)

コラーゲンの分解は、コラーゲナーゼによるコラーゲンの断片化に始まる⁸⁾⁹⁾。しかし、コラーゲンの分解が開始する分娩時には、子宮組織中のコラーゲナーゼの大部分は活性を示さない⁸⁾⁹⁾。このコラーゲナーゼの活性化にはプラスミンなどの蛋白分解酵素によるコラーゲンの部分的切断が必要である¹⁰⁾¹¹⁾。生体内では、プラスミンは前駆体のプラスミノーゲンとして血清中に存在している、子宮組織には、プラスミノーゲンをプラスミンに転換する酵素であるプラスミノーゲンアクティベーターが存在する¹²⁾¹³⁾。

以上から明らかなように、子宮組織内でコラーゲナーゼの活性化を得るためには、血管透過性を亢進させ、プラスミノーゲン等の血清中に存在するコラーゲナーゼ活性化関連物質を子宮組織内へ浸透させる必要がある。ここで血管透過性亢進因子を持っている肥満細胞に着目し、妊娠末期から分娩後初期における子宮組織のコラーゲン量の変動と肥満細胞数の増減の関係について検討を加えた。

実験材料及び方法

実験動物は IVCS 系雌マウスを用い、12 時間明、12 時間暗の照明環境、自由摂食および摂水で飼育した。8 週齢で交配を行い、膣プラグが確認できた日を妊娠 0 日とした。この系のマウスの妊娠期間は 19 日であった。なお、分娩後の動物はすべて授乳を行なわせた。

妊娠 16, 17, 18 日、分娩日、分娩後 1, 2 日目に 10 匹づつ屠殺し、屠殺後、子宮角 (uterine horn) を取り出し、重量を測定した。胎盤および胎児は取り除いた。これらの子宮はヒドロキシプロリンの定量まで -20℃ で凍結した。各々の子宮角全体をスクリーキャップ付試験管に入れ、6N 塩酸 2ml を加え、蒸留水で一定量に調節した。このろ液中のヒドロキシプロリンを Woessner 法¹⁴⁾で定量し、コラーゲン量の指標とした。結果は、左右の子宮角の測定値の合計で示した。

組織学的検索は、妊娠 16 日～分娩後 2 日の間、1 日あたり 3 匹づつ屠殺し、子宮角を取り出し、10% 中性緩衝ホルマリン (pH 7.4) で 1~2 日間固定した。その後、胎盤あるいは胎盤痕を中心に切り出し、パラフィンに包埋し、3μ の切片とした。染色はヘマトキシリン-エオシンおよびギムザ法を施行した。

肥満細胞数は、1 匹あたり無秩序に選んだ 3ヶ所のギムザ染色を行った標本を用い、胎盤および胎盤

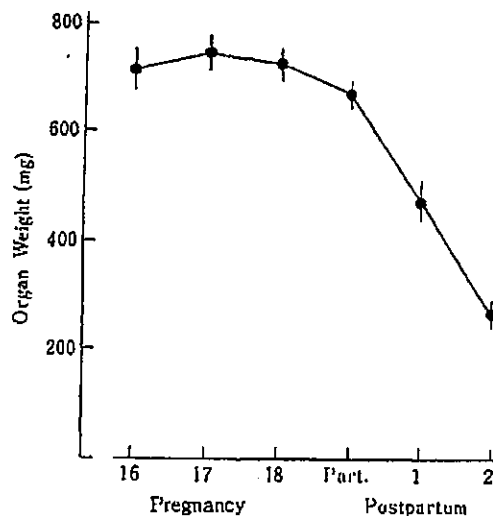


図 1 臓器重量の変化

痕下の子宮間膜側にて計測した。次に、肥満細胞数を計測した部位の面積を画像解析機 (MOP-30) で算出し、結果を単位面積 (mm²) あたりの肥満細胞数として表わした。また、脱顆粒肥満細胞は、図-4 で示すように、放出された顆粒が細胞周辺に 10 個以上観察できた細胞とし、これを肥満細胞の全数に占める割合として示した。

統計処理は、Student's t 検定およびχ² 検定を用いた。

結 果

臓器重量 (図 1) は妊娠 16~18 日目の間はほぼ一定であり、分娩日 (665±22 mg) にはやや減少するが、妊娠 18 日 (724±22 mg) と比較して有意な差がみられない (p>0.05)。分娩後 1 日 (471±30 mg)、2 日 (266±13 mg) と急激に減少し、それぞれの値の間には有意な差がみられた (p<0.01)。このように臓器重量の減少は分娩日以後に起こることがわかった。

ヒドロキシプロリン量 (図 2) は、妊娠 16~18 日までほぼ一定であり (妊娠 18 日、88.1±4.2 mg)、その値は分娩日 (90.4±4.2 mg) まで維持されていた。その後、分娩後 1 日 (41.2±2.2 mg)、2 日 (8.0±0.5 mg) と急激な減少を示した。すなわち、ヒドロキシプロリン量の急激な減少は、分娩日以後に起こり、臓器重量の変動と一致していた。

肥満細胞数を計測した結果を図 3 に示した。妊娠 16 日~18 日にかけて、僅かながら段階的に増加していた。妊娠 18 日 (2.2±0.4 個/mm²) から分娩日

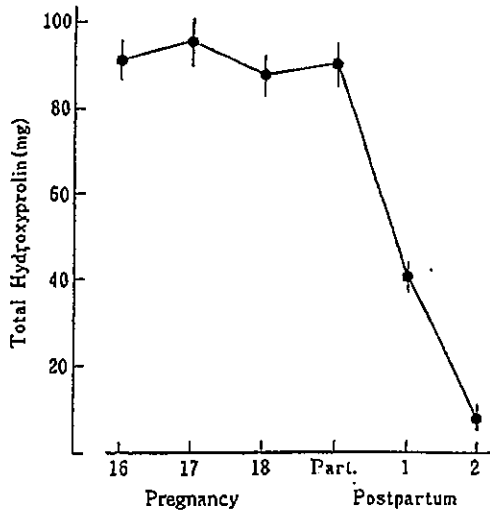


図2 ハイドロキシプロリン量の変化

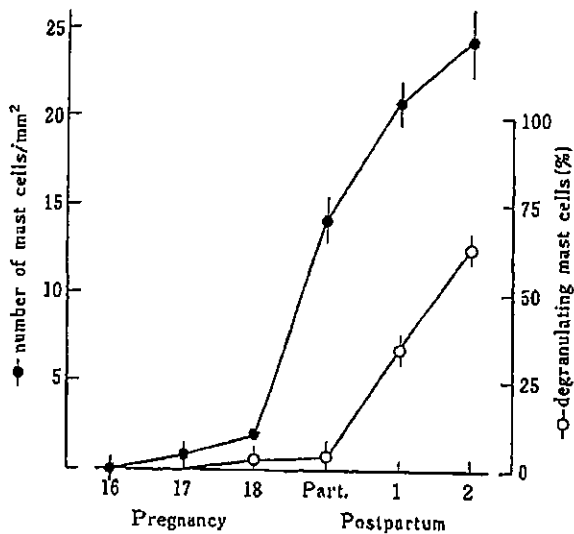


図3 単位面積あたりの肥満細胞数と脱顆粒肥満細胞の割合の変化

(14.2 ± 1.4 個/mm²) の間に急激な増加が観察された ($p < 0.01$). その後, 分娩後1日でさらに増加し ($p < 0.01$), 分娩後2日では分娩後1日とほぼ同数であった.

脱顆粒肥満細胞数は, 妊娠16日~分娩日では非常に少なかった(図3). 急激な増加が分娩後1日目に観察された(分娩日, $5.6 \pm 0.6\%$; 分娩後1日, $35.0 \pm 2.5\%$, $p < 0.01$). 分娩後2日目ではさらに増加していた ($63.5 \pm 2.7\%$).

子宮間膜側のギムザ染色を施した標本を示すと, 妊娠17日(図5), 妊娠18日(図6)であり, この間の肥満細胞数は非常に少ないことがわかる. 分娩日(図7)では, 肥満細胞が数多く観察でき, その大部



図4 肥満細胞と脱顆粒肥満細胞ギムザ染色, ×1000

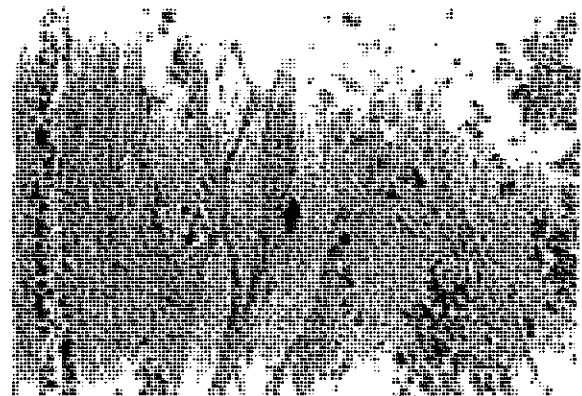


図5 妊娠17日目の子宮間膜側の肥満細胞ギムザ染色, ×400.



図6 妊娠18日目の子宮間膜側の肥満細胞ギムザ染色, ×400.

分は平滑筋や血管の近傍に位置していた. 分娩後1日(図8)および2日(図9)もほぼ同様であった. 以上の結果は胎盤や胎盤痕下の子宮間膜側を測定したものである.

次に, 肥満細胞数が増加する分娩日と分娩後1日

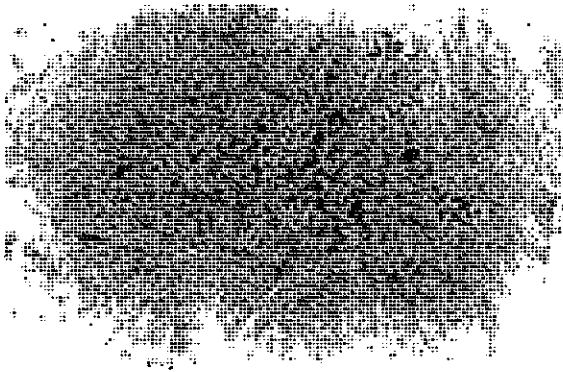


図7 分娩日の子宮間膜側の肥満細胞
肥満細胞数の急激な増加がみられる。ギムザ染色。×400。

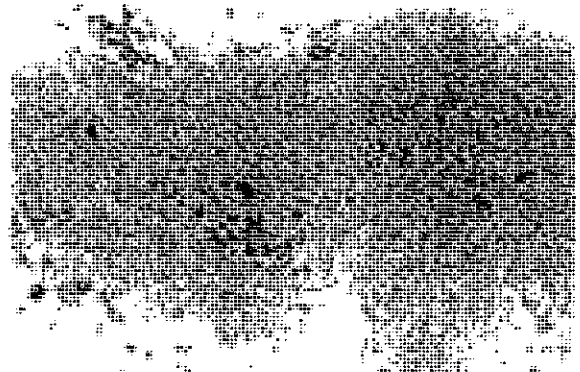


図9 分娩後2日目の子宮間膜側の肥満細胞
肥満細胞数の増加と一部脱顆粒を起こしている。ギムザ染色。×400。

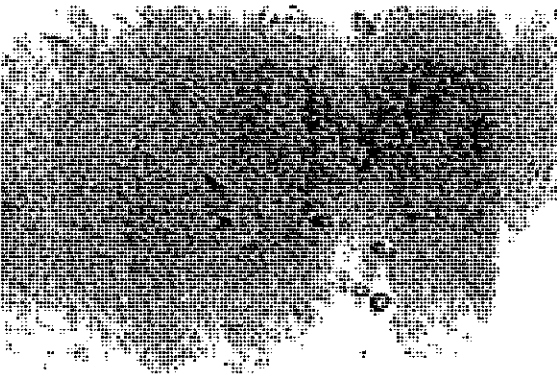


図8 分娩後1日目の子宮間膜側の肥満細胞
肥満細胞数の増加と一部に脱顆粒を起こしている。ギムザ染色。×400。



図10 分娩日の子宮組織
子宮内膜に惹起している水腫の出現ヘマトキシリン-エオシン染色。×60。

表1 子宮間膜側の胎盤痕下と胎盤痕間の分娩日と分娩後1日目における肥満細胞数の比較

	under-placental scar	inter-placental scar
parturition	25.8	30.9
day 1	8.9	19.0

($X^2=1.41, 0.3 > P > 0.2$)

における標本(各3個)を用いて、胎盤痕下と胎盤痕間の子宮間膜側における肥満細胞数の部位差について検討した。計測した平均値を(表1)に示した。統計処理(X^2 検定)を行うと、 $X^2=1.41$ になり、大きな部位差はみられなかった。(0.2<p<0.3)。この結果から、少なくとも子宮間膜側での肥満細胞の増加は、均一に起こっているものと思われる。

また、ヘマトキシリン-エオシン染色標本でみると、妊娠中には観察されなかった水腫(edema)が分娩日に認められるようになり、この発生は血管透

過性亢進に基づくものと思われた。しかし、分娩日に観察された水腫は、分娩後1日目にはほとんど消失していた(図11)。

考 察

肥満細胞数は妊娠最終日から分娩日にかけて増加した(図3および図6と図7を比較)。この肥満細胞数が急激な増加を示す時期に一致して、血管透過性亢進に基づくと思われる水腫が分娩日に観察された(図10)。

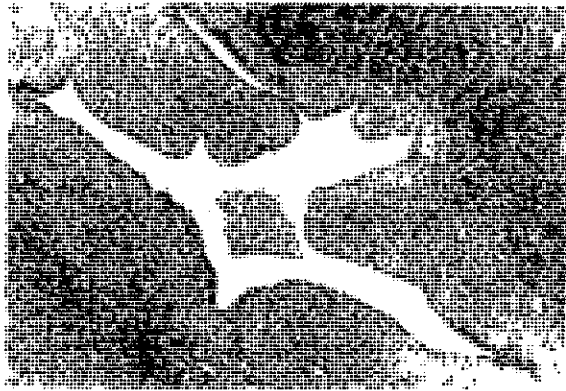


図 11 分娩後1日目の子宮内膜
水腫の消失がみられる。ヘマトキシリン-エオ
シン染色, ×60.

げっ歯動物の肥満細胞は、血管透過性因子としてヒスタミンとセロトニンを持っているが、マウスでは末梢血管の透過性に対して、ヒスタミンは大きな作用を示さず、おもにセロトニンが作用しているという¹⁵⁾。

マウスでは、セロトニンは細胞質内に含まれており¹⁶⁾¹⁷⁾、細胞外に放出される¹⁸⁾¹⁹⁾と考えられることから、セロトニンの肥満細胞からの分泌は脱顆粒現象とは分離した経路によるものである。

一方、血管透過性はセロトニンに劣るとされるヒスタミンは、肥満細胞顆粒内に存在しているが、図3で示したように、脱顆粒肥満細胞の著しい増加は分娩後1日目以降であり、分娩日にみられる水腫発生には顆粒内の血管透過性因子はあまり関係がないようである。

すなわち、分娩日に観察された水腫の発生は、顆粒内の血管透過性因子の作用によるものではなく、おもにセロトニンによって惹起されていると考えられる。また少なくとも子宮間膜側では、肥満細胞数の部位差がみられない(表1)ことからみて、肥満細胞による血管透過性亢進は子宮全体に起こっていると思われる。

分娩後1日目では、分娩日よりさらに肥満細胞数が増加しているが(図3)、明らかな水腫は観察されなくなっていた(図11)。この水腫の減退は、血管がセロトニンに対して抵抗性を示すようになること²⁰⁾が原因と思われる。

以上から、妊娠末期から分娩日にかけて脱顆粒を伴わずに肥満細胞が著明に増加する事実は、このようなセロトニン分泌による血管透過性の急激な亢進を招来せしめることに大きな意義があるものと解さ

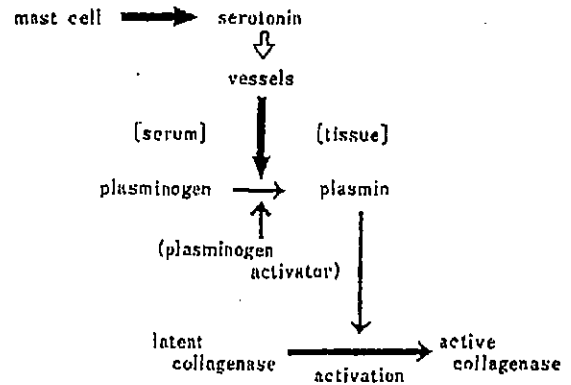


図 12 分娩後のコラーゲン分解に対する肥満細胞
の役割について

れるのである。

一方、分娩後1日目から脱顆粒細胞の増加がみられ(図3)、この時期に急激なコラーゲンの分解が起こっている(図2)。ここには時期的相関性があるように見えるが、肥満細胞の顆粒にはコラゲナーゼを直接活性化する酵素が存在する²¹⁾ものの、生理的pHの溶液に溶解した場合、顆粒内の水溶性酵素はすぐに失活してしまう²²⁾ことから、この顆粒内酵素がコラゲナーゼ活性に占める役割は少ないと思われる。

既に述べたように、分娩前後には、子宮壁における急激な肥満細胞の増加、水腫の発生、脱顆粒現象の出現、コラーゲン分解の促進が観察されるのであるが、これらの事象の相互関係は次のように整理されよう(図12)。

分娩日には、まだコラーゲンの分解は起こっていない(図2)が、この時期にはすでに水腫の出現が明らかであり(図10)、この領域の血管には透過性の亢進が惹起されていると考えて差し支えあるまい。このことは、コラーゲン分解が始まる直前にすでに血清中に存在しているコラゲナーゼ活性化酵素の前駆体であるプラスミノゲンが、子宮組織内へ浸透していることを示唆している。プラスミノゲンをプラスミンに転換する酵素であるプラスミノゲンアクティベーターの子宮組織内での活性は、分娩日には低く、分娩後1~3日に高く¹³⁾なることはすでに知られている。

コラーゲン分解が始まる以前に肥満細胞数が増加し、セロトニンが放出され、このセロトニンにより血管透過性が亢進し、血清中に存在するプラスミノゲンが子宮組織内へ浸出する。ここで子宮組織内

のプラスミノゲンアクティベータの活性化が起こり、効果的にプラスミノゲンをプラスミンに転換し、このプラスミンが不活性化状態にあるコラーゲナーゼを活性化し、こうして分娩後に起こる急激なコラーゲン分解が始まると考えると、一連の観察結果や既知の所見をうまく関連づけて説明できるように思われる。

このように、周産期子宮に増加する肥満細胞は、セロトニンの放出により血管透過性を高め、コラーゲナーゼを活性化するプラスミンの前駆体を子宮組織内へ浸出させ、これによって、分娩後の急激なコラーゲン分解に参加する役割を担っているものと考えられるのである。

分娩後1日目からみられる脱顆粒細胞の増加は、前述の様に子宮壁コラーゲンの急激な分解に関係しているとは見なし難い。

肥満細胞の顆粒内成分には、血管新生作用²³⁾やコラーゲン線維の重合促進作用²⁴⁾²⁵⁾があることから、脱顆粒細胞の増加は、むしろ分娩後の退縮に伴う毛細血管や結合組織の再構築に働いているものと想定しているが、この点については、さらに今後の詳細な検討を要しよう。

要 旨

分娩後に起こる子宮内コラーゲンの急激な分解に対する肥満細胞の役割について検討した。ハイドロキシプロリン量を指標として、コラーゲンの分解を検討すると、コラーゲン分解は分娩日以後に起こっていた。子宮間膜側の肥満細胞数は、妊娠最終日から分娩日にかけて急激な増加が起こり、分娩日には、血管透過性に基づくと思われる水腫が出現した。コラーゲン分解が始まる直前に、一時的な水腫が惹起することの意義は大きく、血管透過性亢進により単に血中水分の浸出による水腫のみでなく、この現象を介して血清中のプラスミノゲンやその他の物質が子宮組織に浸出し得る機会となることは十分に想定されるところである。浸出したプラスミノゲンは、子宮組織内に既存するプラスミノゲンアクティベーターによりプラスミンに転換され、このプラスミンは、つづいて不活性化状態のコラーゲナーゼを活性化し、分娩後の急激なコラーゲン分解を起こすものと考えられるのである。

このように、肥満細胞は直接的には分娩当日に急激な血管透過性を亢進させるという重要な作用の仕

掛け細胞ということが出来るが、この血管透過性亢進という現象の内容としては、コラーゲナーゼを活性化作用を持つプラスミンの前駆体をも子宮組織内へ浸出させるのであり、このような意味において、肥満細胞は広義にはコラーゲン分解に参加しているといえよう。

謝辞 稿を終わるに臨み、終始御指導を賜った東京医科大学解剖学第二講座、外野正己教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、直接御指導頂きました清水 澄講師に厚く御礼申し上げますとともに、御協力下さった解剖学教室の諸先生ならびに教室員各位に感謝いたします。

本論文の要旨は、第19回日本解剖学会(1986年4月)において発表した。

文 献

- 1) Harkness, RD: The physiology of the connective tissue of the reproductive tract. *Int. Connect. Tissue Res.* 2: 155~211, 1964
- 2) Chavapil, M: *Physiology of Connective Tissue.* Butterworth, London, 1967. 78~83
- 3) Shimizu, K et al: Effect of Repeated Pregnancy on Postpartum Collagen-Loss in the mouse Uterus. *Zool. Mag.* 92(3): 219~221, 1983
- 4) Shimizu, K et al: Clearance of Materials from Breakdown of Uterine Collagen in Mice during Postpartum Involution. *Acta Anat.* 116(1): 10~13, 1983
- 5) Shimizu, K and Hokano, M: Effect of Ethylenediaminetetraacetic Acid on Postpartum Collagen Degradation: Collagen-Bound Collagenase. *Acta Anat.* 119(2) 118~120, 1984
- 6) Pérez-Tamayo, R: Pathology of collagen degradation: a review. *Am. J. Path.* 92: 508~566, 1978
- 7) Sellers, A and Murphy, G: Collagenolytic enzymes and their naturally occurring inhibitors. *Int. Connect. Tissue Res.* 9: 151~190, 1981
- 8) Woessner, J E Jr: Total, latent and active collagenase during the course of post-partum involution of the rat uterus. Effect of oestradiol. *Biochem. J.* 180: 95~102, 1979
- 9) Roswit, W T, Halme, J and Jeffrey, J J:

- Purification and properties of rat uterine collagenase. *Archs. Biochem. Biophys.* 225(1): 285~295, 1983
- 10) Werb, Z et al: Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. Evidence for a role of plasminogen activator. *New Engl. J. Med.* 296(18): 1019~1023, 1977
 - 11) Eeckhout, Y and Vaes, G: Further studies on the activation of procollagenase, the latent precursor of bone Collagenase. Effect of lysosomal cathepsin B, plasmin and Kallikrein, and spontaneous activation. *Biochem. J.* 166: 21~31, 1977
 - 12) Peltz, S W et al: Plasminogen activators in tissue of the immature and estrogen-stimulated rat uterus and in uterine luminal fluid: characterization and properties. *Endocrinology* 122: 890~897, 1983
 - 13) Shimada, H et al: Increase in plasminogen activator in the involuting uterus of the postpartum rat. *J. Endocrinol.* 104: 295~298, 1985
 - 14) Woessner, J F Jr: The determination of hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this amino acid. *Archs Biochem. Biophys.* 93: 440~447, 1961
 - 15) Schwarz, A Askenae, P W and Gershon, R K: The effect of locally injected vasoactive amines on the elicitation of delayedtype hypersensitivity. *J. Immunol.* 118: 159~165, 1977
 - 16) Caisson, S-A and Ritzen, M: Mast Cells and 5-HT. Intracellular Release of 5-Hydroxytryptamine (5-HT) from Storage Granules during Anaphylaxis or Treatment with Compound 48/80. *Acta Physiol. Scand.* 77: 449~464, 1969
 - 17) Gustafsson, B: Cytofluorometric analysis of anaphylactic secretion of 5-hydroxytryptamine and heparine from rat mast cells. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 63(2): 121~128, 1980
 - 18) Askenase, P W and Theoharides, T C: Differential release of serotonin and histamine from mast cells. *Fed. Proc.* 39: 905, 1980
 - 19) Theoharides, T C et al: Differential release of serotonin and histamine from mast cells. *Nature.* 297: 229~231, 1982
 - 20) Askenase, P W et al: T cell-dependent mast cell degranulation and release of serotonin in murine. *J. Exp. Med.* 152: 1358~1374, 1980
 - 21) Birkendal-Hansen, H et al: Activation of fibroblast procollagenase by mast cell protease. *Biochem. Biophys. Acta* 438: 273~286, 1976
 - 22) Woodbury, R G, Everitt, M T and Neurath, H: Mast Cell Proteases. *Methods Enzymol* 80: 589~609, 1981
 - 23) Azizkhan, R G et al: Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells in vitro. *J. Exp. Med.* 152: 931~944, 1980
 - 24) Marrione, T G: Formation of collagen fibers by action of heparin on soluble collagen: Electron Microscope Study. *J. Exp. Med.* 96: 107~114, 1952
 - 25) Smyth, C J and Gum, O B: Vasculitis, Mast cells and collagen Diseases. *Arthritis Rheum* 4: 1~16, 1961

(別刷請求先: ⊕ 112 文京区音羽 1-13-9 インペリアル音羽フラット 212 栗崎(本多)京子)