

ヒト胎児発育ならびに分娩発来機構の解析と それに及ぼす喫煙の影響

佐川 典正*

はじめに

動物の妊娠期間は種によって異なるが、いずれの場合も胎児が発育し胎外生活可能となる時期に合わせて分娩が発来する。本項では、まず、胎児の発育を胎盤における糖代謝調節因子であるレプチンやレジスチンなど生理活性物質産生の視点から概説する。ついで、ヒト分娩発来機構を、プロスタグランジン (PG)、一酸化窒素 (NO) など生理活性物質を中心とした子宮筋の収縮調節機構、および各種サイトカイン、機械的伸展刺激による頸部熟化調節機構という視点から最近の報告を概説する。あわせて、それらの機能に対する喫煙の影響についても述べる。

胎児発育と胎盤

妊娠の成立、維持、出産、そしてそれに続く育児には多大のエネルギーを必要とすることから、適度なエネルギーの蓄積とエネルギー代謝機構の適応が行われる。すなわち、妊娠中には出産やその後の授乳・育児に備えて、3~5 kgの脂肪が蓄積される。脂肪細胞は、エネルギーを貯蔵するだけでなく、様々な生理活性物質 adipocytokines を分泌し、胎児の発育に好都合なエネルギー代謝機構の調節に寄与している。adipocytokine のうちレプチンやレジスチンは胎盤にも発現しており、妊娠中の母児のエネルギー代謝系は非妊時の肝、膵、筋肉などに加えて増加した脂肪組織や胎盤にも大きく影響を受けている。

1) レプチンによる母体エネルギー代謝調節

① 脂肪細胞由来のレプチンの生理作用

レプチンはインスリン感受性を増強する。例えば、レプチン過剰発現トランスジェニックマウスでは、持続的な高レプチン血症があるため成熟脂肪細胞が全身から消失しており、肝臓におけるグリコーゲンや中性脂肪の含有量も著しく低下している¹⁾。さらに、血糖値は野生型マウスと差を認めないが、血中インスリンが低値で、糖負荷試験、インスリン負荷試験では良好な耐糖能、インスリン感受性を示す¹⁾。

ラットにレプチンを7日間持続皮下投与した実験では、ラットの体重減少に一致して、血中インスリン、グルコース、中性脂肪濃度は低下し、グルコースクランプ法で測定したインスリン感受性の著明な増強が認められた²⁾。さらに、このモデルにおいて、各臓器に対するレプチンの作用を検討すると、インスリン感受性臓器である筋肉、白色脂肪組織、褐色脂肪組織における糖取り込みは、筋肉では対照ラットの約1.5倍、褐色脂肪組織では対照ラットの約3倍に増加していたのに対し、白色脂肪組織での糖取り込みは約4割に減少していたことから、レプチンによる代謝促進作用が各臓器によって異なっていることが推察される²⁾。肝臓においてはグリセロールやグリコーゲンを基質としてグルコース産生(糖新生)し、末梢組織での糖利用増加に応じていることなどにあわせ、レプチンは脂肪組織や肝臓などのエネルギー貯蔵臓器から筋肉や褐色脂肪組織などのエネルギー消費組織への糖質、脂質の移行を促進すると考えられる。以上より、レプチンは母体脂肪に蓄えら

* 三重大学医学部産科学婦人科学

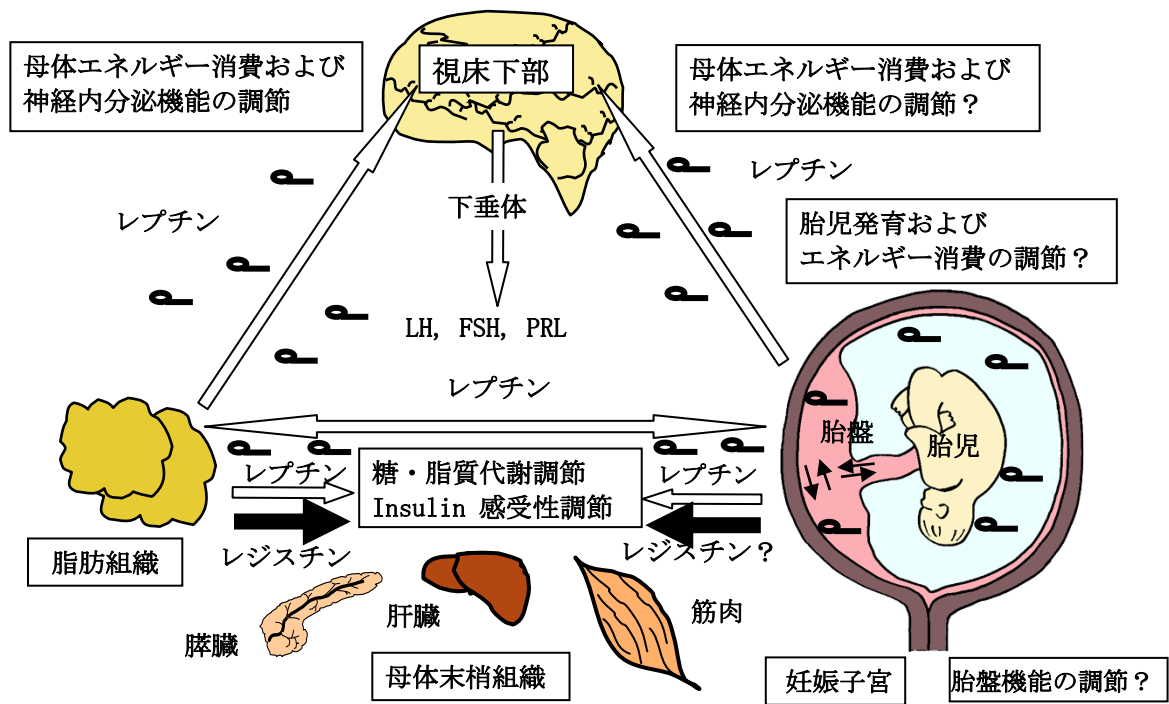


図-1 胎盤由来レプチンおよびレジスチンの生理的機能（仮説）

れたエネルギーを胎盤を介して胎児へ効率的に供給する機序の一翼を担っているといえる。

② 胎盤由来ホルモンとしてのレプチン

妊娠中にはインスリン感受性調節作用を有する様々な物質が胎盤から分泌される。インスリン感受性を抑制する物質としては、遊離脂肪酸、hPL、prolactin、ステロイドホルモン、TNF- α 等が提唱されているが、最近、レジスチンも胎盤で産生され、母体インスリン感受性調節に寄与している可能性が示された³⁾。

一方、インスリン感受性を亢進させる胎盤由来因子としては、これまでに報告されているのはレプチンのみである⁴⁾。胎盤に発現するインスリン感受性調節物質は抑制方向に作用するものが主体であるため、胎盤重量が増大する妊娠末期にはインスリン感受性が低下する。これらの因子が、総合的に作用した結果として、妊娠中の母体のインスリン感受性、すなわち、糖・脂質代謝が胎児発育に有利な方向に調節されている⁵⁾。

レプチンとレジスチンの胎盤での発現を妊娠時期ごとに比較すると、妊娠初期にはレプチンの発現がより亢進しているが⁴⁾、妊娠末期には

レプチン遺伝子発現はむしろ低下し、レジスチン遺伝子発現が亢進する³⁾。その結果として、胎盤重量が増大する妊娠末期にはレジスチン遺伝子発現が主体となると考えられる。すなわち、従来から知られている hPL などに加えて、胎盤由来のレジスチンが妊娠末期の耐糖能低下に寄与している可能性が示唆される³⁾⁵⁾。このことは、妊娠後半期には急速に発育する胎児の糖要求量が著しく増加することに対する母体の適応機構とも解釈できる。図-1 に、胎盤由来のレプチンおよびレジスチンの生理的機能について理論的に考えうる可能性を示す。

まず、胎盤から母体血中に分泌されたレプチンは、脂肪細胞由来のレプチンと同様に、母体中枢への作用を介して母体のエネルギー代謝調節やプロラクチンなど神経内分泌の調節にも関与している可能性が考えられる。また、病的な状態ではあるが、重症妊娠高血圧症候群では、低酸素刺激により胎盤絨毛細胞からレプチン分泌が増加する⁶⁾ が、この血中に増加したレプチンは、末梢でのカテコラミン分泌を刺激することで血圧を上昇させる方向に作用している可能性が考えられる。

つぎに、レプチンは、末梢の脂肪組織や肝臓および筋肉組織に作用して、糖代謝や脂質代謝調節、特に、インスリン感受性を調節する⁷⁾⁸⁾ことから、インスリン感受性調節を介しても胎児発育に関与する可能性が考えられる。この際、同じく胎盤由来のレジスチンとバランスをとる形で作用している可能性が推定されるが、この可能性を実証するためには、今後、臨床症例ならびに動物実験による更なる検討が必要である。

その他、レプチンは胎児側や胎盤絨毛細胞自身にも作用すると考えられる。

陣痛発来時には、胎盤でのレプチン遺伝子発現が亢進し母体血中レプチン濃度は上昇するが、これらの変化には、陣痛発来時に子宮内に増加するとされる IL-1 や TNF- α などサイトカインが関与していると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

妊娠・出産・育児という一連の生命再生産の過程では多大のエネルギーを必要としており、この要求に適合するため妊娠母体のエネルギー・代謝系は大きく変化するが、胎盤由来のレプチンが、母体の糖代謝調節を介して胎児発育や分娩時のエネルギー供給に何らかの形で関与している可能性が想定される。

2) 異常妊娠における胎盤レプチン産生

絨毛細胞の異常増殖を伴う胎状奇胎では、レプチン遺伝子発現が亢進しており血中濃度も上昇していたことから、血中レプチン濃度が絨毛性疾患のマーカーとなりうる可能性がある¹¹⁾。また、重症妊娠中毒症では、胎盤絨毛細胞のレプチン遺伝子発現が亢進しており、これには胎盤の hypoxia が関与している可能性が示唆された⁶⁾。一方、絨毛細胞のレプチン分泌には protein kinase A (PKA) および protein kinase C (PKC) の活性化が関与していることも明らかになった¹²⁾。

一方、胎盤絨毛細胞のレプチン産生は、nicotine 添加により促進されたが、たばこ煙抽出物 cigarette smoke extract (CSE) 添加では逆に抑制された。CSE のレプチン分泌抑制効果は還元型 glutathione (GSH) 同時添加により解

除されたことから、CSE 中の何らかの過酸化物の関与が示唆された。生体内では、通常、過酸化物質を還元する機序が作動しているため、喫煙妊婦では nicotine の作用が主に発揮されることとなる可能性が考えられる（著者ら、未発表）。

3) 妊娠に関連したその他のレプチンの作用

① レプチンと哺乳行動

レプチンを遺伝的に欠損している *ob/ob* マウスは、生殖機能が低下して不妊であるが、レプチンを投与することにより生殖機能が回復する。このマウスで、排卵、交尾を確認した時点でレプチンの投与を中止しても、受精、着床、妊娠維持、出産の過程は正常であったことから、妊娠の成立、維持にとってレプチンは不可欠なものとはいえない。ただし、このマウスでは、産後哺乳行動をとらず、新生仔は死亡すると報告されており、レプチンが乳汁分泌あるいは授乳行動に関連している可能性がある¹³⁾。この現象はレプチンが視床下部からの GnRH や TRH 分泌に関与していることから理解できる。

② レプチンと胎児プログラミング

近年の疫学的研究から、胎児期の子宮内環境が成長後の肥満、糖代謝異常、高血圧、心疾患などいわゆる生活習慣病のリスク因子となっていることが提唱されている。その端緒となった研究は、第 2 次世界大戦時のオランダでのいわゆる Dutch Famine とよばれる大規模な飢饉の際に妊娠あるいは出産した胎児の成長後の追跡調査であった¹⁴⁾。この研究では、妊娠初期ないし中期に母体が極端な低栄養に遭遇した新生児では、成長後（30 年後）に肥満の発症率が高かったが、逆に妊娠後期に低栄養に遭遇した新生児では同時期の肥満発生率は対照群よりむしろ低かったとされている¹⁴⁾。その後、各種疫学調査や動物実験により胎生期の低栄養（発育遅延）と出生後の食生活（高栄養食）が、肥満、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患などの発症に関連していることが明らかにされ、胎児プログラミング fetal programming あるいは成人病胎児期起源

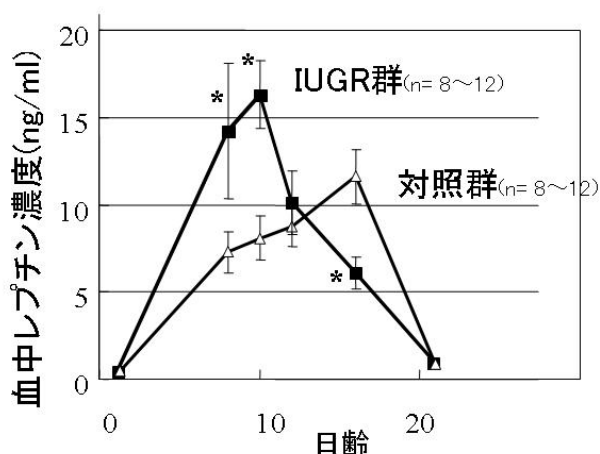


図-2 摂食制限によるマウス IUGR モデルの生後血中レプチン濃度の推移

説 fetal origin of adult diseases の概念が提唱された¹⁵⁾。そして、これらの症例では新生児から小児期の明らかな肥満の発症以前から血中レプチン値が高く、いわゆるレプチン抵抗性やインスリン抵抗性との関連が注目されている¹⁶⁾。しかし、この時期の高レプチン血症が高栄養に起因する可能性を指摘する報告¹⁷⁾もあり、発症機序の詳細は未だ明らかではない。我々がマウスモデルを用いて検討したところ、対照群のマウス新生仔で生後 15 日目前後にみられる一過性の血中レプチン濃度の上昇（レプチンサージ）が、母獣の摂餌制限による IUGR マウス新生仔では約 1 週間早期化し、かつ高値であった（図-2）¹⁸⁾。そして、母獣の摂餌制限を経ない対照群マウス新生仔に外因性にレプチンを投与して人工的にレプチンサージを早期化してやると、成長後にレプチン抵抗性となり、高脂肪食下でより高度の肥満を呈した。この結果は、胎児期の低栄養と新生児期の高栄養が何らかの形で脂肪組織でのレプチン発現を変容させ、それが更に中枢でのレプチン感受性を低下させ、しかも、その変化は成長後まで持続していることを示している¹⁸⁾。今後、ヒトでの症例の集積と共に、各種モデル動物を用いた研究により、子宮内環境に起因する生活習慣病の発症機序が解明され、さらには、治療や予防法が開発されることを期待したい。

胎児発育と分娩発来機構

ヒト子宮体部は主に平滑筋細胞より構成され、子宮頸部の大半は線維芽細胞より構成されるが、妊娠中はこの子宮体部平滑筋は弛緩拡張し、頸部線維芽細胞は硬く保たれている。しかし、胎児が胎外生活可能となる時期に合わせて分娩が発来する。すなわち、ヒトの分娩発来機序は胎児の発育・成熟と密接な関係がある可能性が強く示唆される。

我々はこれまで、ヒトの分娩発来機構を胎児およびその付属物と子宮筋の間の相互作用という視点から研究してきた。その結果、ヒト子宮筋および羊膜・脱落膜には、強力な平滑筋収縮作用を有する PG 産生系酵素のほか angiotensin II や PG の受容体さらには血小板活性化因子の代謝酵素が発現しており、これらの経路を介して胎児成熟に調和する形で子宮筋の収縮を調節する機序が存在する可能性を提唱してきた¹⁹⁾⁻²⁴⁾。

1) 子宮体部平滑筋収縮調節機構

まず、PG、NO など生理活性物質を中心とした子宮筋の収縮調節機構について検討したところ、ヒト妊娠子宮筋の内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 発現、子宮筋の cGMP 含有量、sGC 活性は、いずれも妊娠初期・中期に上昇し、末期には低下していた²⁵⁾²⁶⁾。培養子宮筋細胞に estradiol を添加すると用量依存的に PGI₂ 産生、prostacyclin 合成酵素 (PGIS) 蛋白発現、PGIS 遺伝子発現が増加した²⁷⁾。また、eNOS promoter に luciferase を結合したベクターと ER α あるいは ER β を共導入した細胞では、estradiol 添加により用量依存的に eNOS 転写活性が増加した²⁵⁾。

一方、妊娠末期子宮筋の cyclooxygenase-1 (COX-1)、PGIS 蛋白発現は、非妊娠子宮筋より有意に高かった。培養ヒト子宮平滑筋細胞に周期的伸展刺激を加えると、PGI₂ の分泌のみを特異的に促進し、他の PGs 産生には影響しなかった。この伸展刺激による PGI₂ 分泌亢進は、PGIS 発現を転写レベルで亢進させることによる可能

性が示唆された²⁸⁾²⁹⁾。以上より、胎盤由来の大量の estrogen は、子宮筋における PGIS 発現、PGI₂ 産生、eNOS 発現の増加を介して、子宮筋の静止状態形成に寄与していることが示唆された。

一方、培養子宮平滑筋細胞の PGI₂ 産生は、ニコチン添加により増加したが、CSE の添加では抑制された（著者ら、未発表）。

また、培養ヒト羊膜細胞に、IL-1 存在下で、周期的伸展刺激を加えると、PGE₂ 産生が亢進した。また、経膈分娩例の子宮口近傍の脱落膜の cPLA₂ 発現、および羊膜の COX-2 発現が亢進していたことから、陣痛発来時には、胎児先進部による子宮頸部あるいは子宮口近傍の卵膜に対する伸展刺激により、PGE₂ 産生が局所的に亢進する可能性が示唆された³⁰⁾。

以上より、妊娠中には、胎盤由来の大量の estrogen により eNOS、prostacyclin 産生が増加し子宮筋を弛緩させ妊娠を維持する方向に保たれているが、妊娠末期に、子宮下部局所に伸展刺激が加わるようになり、更に、そこにサイトカインが作用すると、PG 産生が亢進し子宮収縮（陣痛）が始まると考えられる。

2) 子宮頸管熟化機構

分娩が円滑に終了するためには、子宮体部の収縮と協調した子宮頸管の熟化、開大が必須である。ヒト子宮頸部の線維芽細胞には、細胞外マトリックスの主要構成成分である type 1 コラーゲンを基質とする matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) が発現しているが、頸部線維芽細胞からの MMP-1 分泌には、PGF_{2α}、IL-1α、TNF-α および NO が関与している³¹⁾³²⁾。このように、陣痛発来に伴い子宮局所での濃度が増加する PGF_{2α} や IL-1α が頸管の熟化を促進するという結果は、子宮の収縮と頸管の熟化が協調して進行する機構が存在することを示唆している。実際、陣痛発来と共に、子宮頸部は急速に熟化し開大することが臨床的に経験される。この点に関して、我々は、周期的伸展刺激により培養子宮頸部線維芽細胞からの MMP-1 分泌が促進されることを報告した³²⁾。また、分娩時の子宮

頸部には、多数の白血球が浸潤するが、子宮頸部線維芽細胞には、好中球遊走因子である IL-8 および単球系細胞遊走因子である MCP-3 遺伝子が発現していることを明らかにした³³⁾。そして、培養ヒト子宮頸部線維芽細胞における IL-8、MCP-3 遺伝子発現、および蛋白分泌は周期的伸展刺激で著しく亢進することを明らかにした³³⁾。また、子宮頸部への同様の周期的伸展刺激が子宮頸部線維芽細胞の HAS-1, 2, 3 および HYAL-2 遺伝子発現を亢進し、結果的に頸部局所での低分子量 HA 産生増加に関与している可能性が示された³⁴⁾。

以上より、分娩時の子宮頸管への周期的伸展

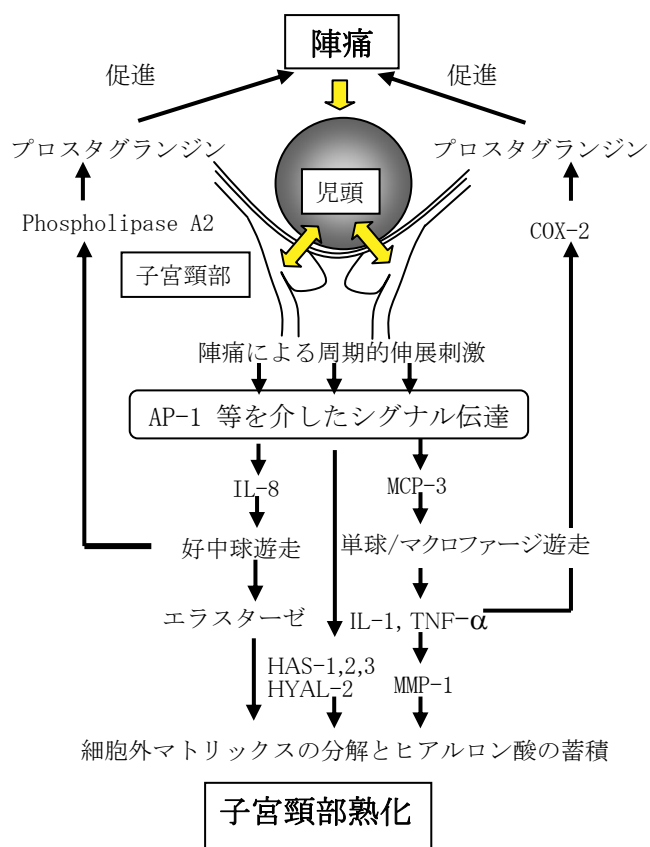


図-3 ヒト陣痛発来ならびに子宮頸部熟化における胎児先進児頭による周期的伸展刺激の関与（仮説）

- COX-2: cyclooxygenase-2
- IL-8: interleukin-8
- IL-1: interleukin-1
- MCP-3: monocyte chemotactic protein-3
- TNF-α: tumor necrosis factor-α
- HAS-1, 2, 3: hyaluronic acid synthase-1, 2, 3
- MMP-1: matrix metalloproteinase-1

刺激は、直接 MMP-1 分泌を増加させるだけでなく、IL-8 や MCP-3 などケモカイン分泌を亢進することによって、好中球や単球、マクロファージを遊走させ、好中球エラスターゼや IL-1 などサイトカイン分泌を介した経路でも作用し、さらには HA 分泌を亢進させるなど、多様な経路で頸管熟化に寄与している可能性が示唆された。

さらに、これらのサイトカインにより遊走した好中球やマクロファージは卵膜や脱落膜に作用して PG 産生を促進することも想定される。すなわち、子宮頸管熟化と陣痛発来が、成熟した胎児による子宮下部および頸部への伸展刺激という共通のシグナルにより制御されている可能性が考えられる。胎児発育に伴う先進児頭が、子宮頸部へ周期的伸展刺激を及ぼし、最終的に、分娩発来および子宮頸部熟化に果たす役割を図-3 に模式的に示した。今後は、子宮体部と頸部の相互関係という視点から、子宮体部、卵膜、脱落膜での PG 産生調節機序が解明され、分娩発来における胎児発育・成熟の意義が明らかになることが期待される。

文 献

- 1) Ogawa Y, Masuzaki H, Hosoda K et al. Increased glucose metabolism and insulin sensitivity in transgenic skinny mice overexpressing leptin. *Diabetes* 1999; 48: 1822-9.
- 2) Wang JL, Chinookoswong N, Scully S et al. Differential effects of leptin in regulation of tissue glucose utilization *in vivo*. *Endocrinology* 1999; 140: 2117-24.
- 3) Yura S, Sagawa N, Itoh H et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394-7.
- 4) Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-33.
- 5) Sagawa N, Yura S, Itoh H et al. Role of leptin in pregnancy - a review. *Placenta* 2002; 23: S80-6.
- 6) Mise H, Sagawa N, Matsumoto T et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3225-9.
- 7) Yamashita H, Shao J, Ishizuka T et al. Leptin administration prevents spontaneous gestational diabetes in heterozygous *Lepr^{db/+}* mice: effects on placental leptin and fetal growth. *Endocrinology* 2001; 142: 2888-97.
- 8) Ebihara K, Ogawa Y, Masuzaki H et al. Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 2001; 50: 1440-8.
- 9) Nuamah MA, Sagawa N, Yura S et al. Free-to-total leptin ratio in maternal plasma is constant throughout human pregnancy. *Endocr J* 2003; 50: 421-8.
- 10) Nuamah MA, Yura S, Sagawa N et al. Significant increase in maternal plasma leptin concentration in induced delivery: a possible contribution of pro-inflammatory cytokines to placental leptin secretion. *Endocr J* 2004; 51: 177-87.
- 11) Sagawa N, Mori T, Masuzaki H et al. Leptin production by hydatidiform mole. *Lancet* 1997; 350: 1518-9.
- 12) Yura S, Sagawa N, Ogawa Y et al. Augmentation of leptin synthesis and secretion through activation of protein kinases A and C in cultured human trophoblastic cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3609-14.
- 13) Mounzih K, Qiu J, Ewart-Toland A, Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition *via* a leptin resistant state. *Endocrinology* 1998; 139: 5259-62.
- 14) Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-53.
- 15) Breier BH, Vickers MH, Ikenasio BA et al. Fetal programming of appetite and obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 73-9.
- 16) Jaquet D, Leger J, Tabone MD et al. High serum leptin concentrations during catch-up growth of children born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1949-53.
- 17) Singhal A, Farooqi IS, O'Rahilly S et al. Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 993-9.
- 18) Yura S, Itoh H, Sagawa N et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 2005; 1: 371-8.
- 19) Sagawa N, Hasegawa M, Itoh H et al. Current topic: the role of amniotic endothelin in human pregnancy. *Placenta* 1994; 15: 565-75.
- 20) Matsumoto T, Sagawa N, Mukoyama M et al. Type 2 angiotensin II receptor is expressed in human myometrium and uterine leiomyoma and is down-regulated during pregnancy. *J Clin*

- Endocrinol Metab 1996; 81: 4366-72.
- 21) Okumura KK, Sagawa N, Ihara Y et al. Cortisol and TGF- β inhibit secretion of platelet-activating factor-acetylhydrolase in a monocyte-macrophage model system. Mol Hum Reprod 1997; 3: 927-32.
 - 22) Matsumoto T, Sagawa N, Yoshida M et al. The prostaglandin E₂ and F_{2 α} receptor genes are expressed in human myometrium and are down-regulated during pregnancy. Biochem Biophys Res Commun 1997; 238: 838-41.
 - 23) Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M et al. Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. Biochem Biophys Res Commun 1994; 203: 602-7.
 - 24) Nanno H, Sagawa N, Itoh H et al. Nitric oxide metabolite concentrations in maternal plasma decrease during parturition: possible transient down-regulation of nitric oxide synthesis. Mol Hum Reprod 1998; 4: 609-16.
 - 25) Kakui K, Itoh H, Sagawa N et al. Augmented eNOS protein expression in human pregnant myometrium: possible involvement of eNOS promoter activation by estrogen via both ER α and ER β . Mol Hum Reprod 2004; 10: 115-22.
 - 26) Kakui K, Sagawa N, Itoh H et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the human placenta is not altered by labor. Endocr J 2003; 50: 535-44.
 - 27) Korita D, Itoh H, Sagawa N et al. 17 β -Estradiol up-regulates prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells *via* augmentation of both cyclooxygenase-1 and prostacyclin synthase expression. J Soc Gynecol Investig 2004; 11: 457-64.
 - 28) Korita D, Sagawa N, Itoh H et al. Cyclic mechanical stretch augments prostacyclin production in cultured human uterine myometrial cells from pregnant women: possible involvement of up-regulation of prostacyclin synthase expression. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 5209-19.
 - 29) Korita D, Itoh H, Sagawa N et al. Cyclic mechanical stretching and interleukin-1 α synergistically up-regulate prostacyclin secretion in cultured human uterine myometrial cells. Gynecol Endocrinol 2004; 18: 130-7.
 - 30) Terakawa K, Itoh H, Sagawa N et al. Site-specific augmentation of amnion cyclooxygenase-2 and decidua vera phospholipase-A₂ expression in labor: possible contribution of mechanical stretch and interleukin-1 to amnion prostaglandin synthesis. J Soc Gynecol Investig 2002; 9: 68-74.
 - 31) Yoshida M, Sagawa N, Itoh H et al. Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. Mol Hum Reprod 2001; 7: 979-85.
 - 32) Yoshida M, Sagawa N, Itoh H et al. Prostaglandin F_{2 α} , cytokines, and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. Mol Hum Reprod 2002; 8: 681-7.
 - 33) Takemura M, Itoh H, Sagawa N et al. Cyclic mechanical stretch augments both interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 production in the cultured human uterine cervical fibroblast cells. Mol Hum Reprod 2004; 10: 573-80.
 - 34) Takemura M, Itoh H, Sagawa N et al. Cyclic mechanical stretch augments hyaluronan production in cultured human uterine cervical fibroblast cells. Mol Hum Reprod 2005; 11: 659-65.