

# 喫煙の子宮への直接的な影響を科学的に解明

## タバコ成分が子宮内膜の低酸素状態を招き、細胞死関連遺伝子を発現

### 【本件のポイント】

- 培養ヒト子宮内膜間質細胞などにタバコ抽出液を添加
- 正常酸素下でも、低酸素誘導因子 HIF-1 $\alpha$  を活性化させる
- 低酸素状態と比較して、細胞死関連遺伝子クラスターが多く発現

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）産科学・婦人科学講座（主任教授・岡田英孝）木田尚子助教、同附属生命医学研究所（所長・木梨達雄）侵襲反応制御部門廣田喜一学長特命教授、慶應大学産婦人科学教室 丸山哲夫 准教授、広島大学大学院統合生命科学研究科 ゲノム情報科学研究室 坊農 秀雅 特任教授らの研究チームは、タバコ成分が加えられた子宮内膜間質細胞において、正常酸素濃度であっても低酸素誘導因子 HIF-1<sup>\*1</sup> が活性化していることを発見しました。また、低酸素状態に置かれた場合と比較して、タバコ成分を添加した場合細胞死に関連する遺伝子クラスターが多く発現することも分かり、喫煙が子宮内膜に与える悪影響を科学的に分子レベルで解明しました。妊娠の成立には、「卵巣機能」「胚」「子宮内膜」という三者の調和のとれた相互作用が必要となりますが、喫煙がその作用に様々な影響を与えることに関して多くの疫学的な研究が進められ、報告されています。一方、喫煙が胚や卵巣機能にどのような影響を与えるかについても様々な報告が寄せられていますが、子宮内膜への影響についてはほとんど報告がありません。その意味で本研究は、経験的に知られてきた妊娠・出産に対する喫煙の悪影響を科学的に解明した点に意義があると考えられます。さらに、今回の成果によって将来的に、ヒト子宮内膜における HIF 遺伝子の作用をさらに解明できれば、着床障害のメカニズム解明や、新しい診断・治療法の開発につながることを期待されます。

なお、本研究についてまとめた論文が1/3（日）付でスイス科学誌「Antioxidants（インパクトファクター：5.014）」に、1/11（月）付で一般社団法人日本生殖医学会発行「Reproductive Medicine and Biology」に掲載されました。

### ■ 書誌情報

掲 載 誌	「Antioxidants」
論文タイトル	Cigarette Smoke Extract Activates Hypoxia-Inducible Factors in a Reactive Oxygen Species-Dependent Manner in Stroma Cells from Human Endometrium
筆 者	Naoko Kida , Yoshiyuki Matsuo , Yoshiko Hashimoto, Kenichiro Nishi, Tomoko Tsuzuki-Nakao, Hidemasa Bono , Tetsuo Maruyama , Kiichi Hirota , and Hidetaka Okada

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

■書誌情報	
掲 載 誌	「Reproductive medicine and biology」
論文タイトル	Exposure to cigarette smoke affects endometrial maturation including angiogenesis and decidualization
筆 者	Naoko Kida , Akemi , Nishigaki , Maiko Kakita-Kobayashi , Hiroaki Tsubokura , Yoshiko Hashimoto , Aya Yoshida , Yoji Hisamatsu , Tomoko Tsuzuki-Nakao , Hiromi Murata , Hidetaka Okada

## 別 添 資 料

### <本研究の背景>

妊娠の成立には、「卵巣機能」「胚」「子宮内膜」という三者の調和のとれた相互作用が必要となります。また、喫煙が妊娠に悪影響を与えることは経験的によく知られており、同時に疫学的な研究も数多く行われた結果、様々な報告が行われてきました。しかし、女性の胚や卵巣機能にどのような影響があるかについても研究が行われましたが、子宮内膜への影響についてはほとんど報告されていないのが現状です。その意味で、喫煙による影響とそのメカニズムについて全容を科学的に解明した研究はないといえます。

生殖可能な年齢のヒト子宮内膜は、月経周期において卵巣ステロイドホルモンに制御された周期性変化を繰り返します。その重要な機能が子宮内膜の増殖と分化、つまり血管新生と脱落膜化です。そこで木田助教らの研究チームは、ヒト子宮内膜の血管新生、脱落膜化機能に対する喫煙の影響について調べました。

### <本研究の概要>

本学産科学・婦人科学講座が独自に確立した方法を用いて分離培養したヒト子宮内膜間質細胞、および不死化ヒト子宮内膜間質細胞にタバコ抽出液（CSE）を添加しました。また脱落膜化にはエストラジオールおよび酢酸メドロキシプロゲステロンを添加して12日間の培養を行いました。

### <本研究の結果>

CSEは活性酸素種（ROS<sup>\*2</sup>）を産生させ、正常酸素下にも関わらず低酸素誘導因子 HIF-1 $\alpha$  を活性化していることを発見し、細胞内で HIF-1 $\alpha$  の安定性が高まって分解が抑止されることで活性化していることも解明しました。その結果、蓄積した HIF-1 $\alpha$  は細胞核内に移行し、下流遺伝子である血管新生因子 VEGF<sup>\*3</sup> の発現を転写レベルで誘導していることを示しました。また、低酸素群と CSE 群で

#### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田・畑森）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



の RNA シークエンスによる比較解析を行い、CSE は低酸素誘導遺伝子のクラスター発現を促進することを解明。低酸素群では主に代謝再プログラミング（好気性から嫌気性への変化）に関連する遺伝子クラスターを特徴とするのに対して、CSE 群では細胞死に関連する遺伝子を特徴としていました。これらの結果から、子宮内膜間質細胞において CSE によって誘導される細胞応答に HIF-1 シグナルが重要な役割を果たすことを発見しました。

同時に脱落化マーカーや形態学的な評価を行った結果、脱落膜化に与える影響についても、CSE 濃度が低濃度では脱落膜化を促進し、逆に高濃度では抑制するという、濃度によって異なる影響を示すことが分かっています。

<本研究の意義>

今回の研究成果は、タバコ成分（CSE）がヒト子宮内膜間質細胞の機能調節機構における血管新生、脱落膜化に直接的な影響を与えることを示しています。特に、これまで疫学的に分かっていた生殖機能に対する喫煙の影響を科学的に、分子メカニズムレベルで解明（CSE が正常酸素下において低酸素誘導因子 HIF を活性化させること）した点に意義を見出しています。

<将来への展望>

本研究は“子宮”というブラックボックスのなかで起こる着床の仕組みを解明されることにも繋がり、今後ヒト子宮内膜における HIF の作用をさらに検討することで、着床障害のメカニズム解明や新規診断・治療法の開発につながっていくことが期待されます。

用語説明

※1. HIF-1

HIF (Hypoxia Inducible Factor; 低酸素誘導因子) は、細胞内が低酸素状態に陥った際に活性化される転写因子であり、HIF-1 $\alpha$  と HIF-1 $\beta$  からなるヘテロ二量体です。この転写因子は低酸素状態へ順応するため、VEGF、EPO (エリスロポエチン)、グルコース・トランスポーター、各種糖分解酵素など各種タンパク質の遺伝子の転写を促進します。

※2. 活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS)

活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) は酸素分子 ( $O_2$ ) に由来する反応性に富む一群の分子群の総称です。ROS はミトコンドリアの電子伝達系における副産物として、また NADPH オキシダーゼなどの酵素によって産生されます。細胞伝達物質や免疫機能として働く一方で、過剰な産生は細胞を傷害し、がん、心血管疾患ならびに生活習慣病など様々な疾患をもたらす要因となります。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田・畑森)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、  
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2021年5月19日

No.000163



**PRESS RELEASE**

**※3. 血管新生因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF)**

一般に VEGF-A のことを指しますが、生理的あるいは病的状況で認められる血管新生と血管機能の重要な調節因子です。子宮内膜の月経後の再生に関連していることが報告されています。

**< 本件研究に関するお問合せ先 >**

学校法人関西医科大学

産科学・婦人科学講座 助教

木田 尚子

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL : 072-804-0101

E-mail : nao-matsu\_u@hotmail.co.jp

**【本件取材についてのお問合せ】**

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田・畑森)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話 : 072-804-2128 ファクス : 072-804-2638 メール : kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp