

# 論 文 要 旨

Effect of cigarette smoking on mRNA and protein levels of oxytocin receptor and on contractile sensitivity of uterine myometrium to oxytocin in pregnant women.

(妊娠子宮筋のオキシトシン感受性とオキシトシン受容体 mRNA ならびに  
タンパク発現に対する喫煙の影響)

関西医科大学産科学・婦人科学講座  
(指導：神 崎 秀 陽 教授)

金 森 千 春

### 【研究目的】

妊婦の喫煙は流産や早産に関係している。オキシトシンやプロスタグランジン F2 $\alpha$ は、そのレセプターを介して子宮筋を収縮させ、早産を引き起こすことが知られている。さらに、プロスタグランジン F2 $\alpha$ 受容体のメッセンジャーRNA (mRNA) は妊娠子宮筋と非妊娠子宮筋との間に発現の差はないが、オキシトシン受容体mRNA の発現は妊娠週数がすすむにつれて増加することが知られている。しかし、喫煙がこれら受容体発現に影響を及ぼすか否かについてはあまり知られていない。

今回、喫煙妊婦の子宮筋におけるオキシトシン感受性ならびにオキシトシン受容体mRNA と蛋白発現について非喫煙妊婦と比較検討した。

### 【研究方法】

帝王切開予定の外来通院中の妊婦に面接を行い、同意を得られた妊婦に喫煙状況を聞き取り調査し、さらに喫煙状況の客観的指標として呼気のCO濃度をMicro-Smokerlyzerを用いて測定した。帝王切開時に子宮筋を採取し、直ちに洗浄後、一部を試験管内で子宮筋の収縮実験に用い、他の部位は凍結保存し、後の実験に供した。喫煙妊婦群 (n=6) と非喫煙妊婦群 (n=11) の子宮筋のオキシトシン感受性をマグヌス管法で検討し、子宮筋のオキシトシン受容体mRNAならびにオキシトシン受容体蛋白の発現をそれぞれリアルタイムPCR法とウエスタンブロット法で検討した。

### 【結果】

喫煙本数ならびには呼気CO濃度は、喫煙妊婦群で11.3 $\pm$ 3.9本/日と11.17 $\pm$ 4.7ppm、非喫煙群で0本/日と0.46 $\pm$ 0.25ppmであり、喫煙妊婦群で有意に高値であった (p<0.01)。また、喫煙本数と呼気CO濃度には正の相関関係をみとめた (Y=0.8X + 1.035, R<sup>2</sup>=0.545, P<0.0001)。平均年齢は28.3 $\pm$ 1.8歳と36.5 $\pm$ 1.0歳で、喫煙妊婦群で有意に低値であった (p<0.001)。しかし、出産児体重、胎盤重量、妊娠合併症に有意差はなかった。喫煙妊婦群と非喫煙妊婦群のオキシトシンの感受性は、16.67 $\pm$ 7.38 $\mu$ U/ml (Mean $\pm$ SE)、40.46 $\pm$ 4.01 $\mu$ U/mlと喫煙妊婦群で有意に感受性は亢進していた (P<0.01)。しかし、喫煙妊婦群と非喫煙妊婦群のオキシトシン受容体mRNA発現は8.94 $\pm$ 1.07 $\times 10^{-3}$ 、43.36 $\pm$ 14.44 $\times 10^{-3}$ と有意差を認めなかった。一方、オキシトシン受容体蛋白発現は、それぞれ0.914 $\pm$ 0.082、0.484 $\pm$ 0.046と喫煙妊婦群で有意に増加していた (p<0.001)。

### 【考察】

呼気CO濃度は自己申告である喫煙本数と有意な正の相関を示すことから、妊婦の喫煙状況を客観的に判断するのに有用であると考えられた。喫煙妊婦群に若年者が多かったことから、若年者に対して妊娠前からの禁煙の啓蒙が必要であると考えさせられた。子宮筋のオキシトシンの感受性は、喫煙妊婦群で有意に亢進していたことから、喫煙は子宮筋のオキシトシン受容体を増加させると考えられる。しかし、オキシトシン受容体mRNA発現には優位差が見られず、オキシトシン感受性の実験結果とは矛盾するものであった。そこで、オキシトシン受容体蛋白発現を検討したところ、喫煙妊婦において優位に受容体蛋

白発現が増加していた。それ故、喫煙妊婦群のオキシトシン感受性亢進はオキシトシン受容体蛋白発現の増加によるものと考えられる。しかし、我々の結果は一般的知られているmRNA発現と蛋白発現の同方向性に矛盾する。

最近の研究報告では蛋白発現を特定のマイクロRNAがコントロールしていることがわかってきた。今回の研究のオキシトシン受容体mRNA発現と受容体蛋白発現の矛盾は、喫煙によりオキシトシン受容体発現を調整するマイクロRNAに変化が起こり、オキシトシン受容体mRNAから受容体蛋白発現への経路が阻害されたことにより生じたのではないかと考えられた。