

## 母体肥満による子宮筋収縮障害の原因物質の探索

田 中 啓

杏林大学医学部産科婦人科学教室

### 研究背景

食生活を含むライフスタイルの変化によって、肥満合併妊婦の頻度は増加傾向にある。母体の肥満は、妊娠糖尿病などの産科合併症との関連がよく知られているが、近年、正常な陣痛を阻害し、分娩障害（微弱陣痛）の原因にもなることが報告されている。申請者は、杏林大学医学部付属病院のデータを解析し、肥満妊婦では、自然な陣痛の発来が遅延すること、また、分娩の所要時間が長くなることを明らかにしている。母体の肥満が、子宮平滑筋の正常な収縮を阻害する可能性が示唆されるが、その詳しい機序は明らかになっていない。

本研究では、ヒト子宮平滑筋細胞を用いた細胞培養実験を通して、母体肥満による子宮筋収縮障害（微弱陣痛）の原因物質を明らかにし、その細胞生物学的機序を解明する。子宮収縮は、母体血中のオキシトシン・プロスタグランジンによる制御を受けており、分娩準備期には子宮平滑筋細胞でのオキシトシン受容体やPGF2 $\alpha$ 受容体の発現が増加する。また、子宮平滑筋間で収縮シグナルを伝達するためのコネキシンの発現も増加する。従って、肥満によって変化する母体血清中の物質が、子宮収縮に関連するこれらのタンパク質（Contraction-associated proteins, CAP）の発現を妨げるという仮説をたてた。

### 1. 肥満妊婦の血清が、子宮平滑筋細胞のCAPs発現に与える影響

同意が得られた単胎妊娠の妊婦（21症例）より分娩前に血清を採取し、その血清中で子宮平滑筋細胞を24時間培養した。培養後、細胞よりRNAを抽出し、RT-PCRを用いて、CAPs；PTGFR, OXTR, CX43のmRNA発現を調べた。mRNA発現量と母体肥満度（非妊娠時BMI・妊娠中増加体重）の相関関係を調べた。子宮平滑筋細胞におけるCAPsのmRNA発現は、妊娠中の増加体重と有意な

負の相関を示した（PTGFR,  $\rho = -0.69$ ,  $p = 0.001$ ；OXTR,  $\rho = -0.59$ ,  $p = 0.007$ ；CX43,  $\rho = -0.53$ ,  $p = 0.02$ ）（図1）。すなわち、妊娠中に母体の体重が増加することによって変化する血清中の物質が、CAPsのmRNA発現の抑制に関与していることが推測された。

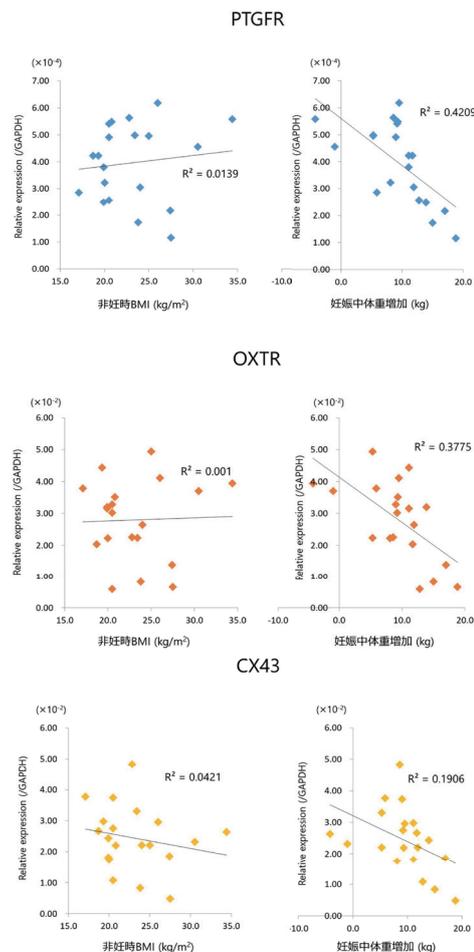


図1 母体肥満度（非妊娠時BMIと体重増加）と子宮平滑筋細胞のCAPsのmRNA発現

妊婦 血清中PGRN濃度

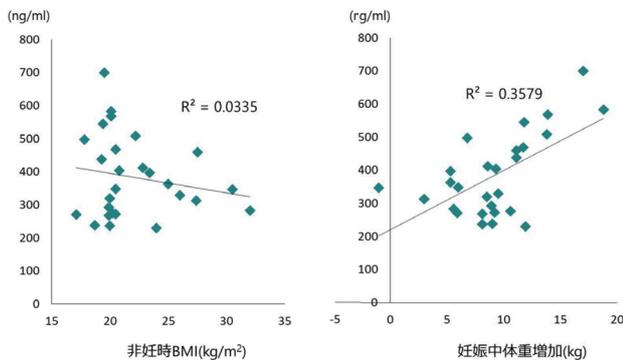


図2 母体肥満度（非妊時BMIと体重増加）と血清中PGRN濃度

## 2. 母体血清を用いたプロテオミクス解析

上記実験の血清サンプルより、妊娠中体重増加不良3例と増加過剰3例を選び、杏林大学医学部薬理学教室に依頼して血清中蛋白のプロテオミクス解析を行った。（暫定的な結果ではあるが）体重増加過剰群では、慢性炎症に関係する蛋白（Serum amyloid A1, Protein S100-A9/A8, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein [LRG] など）の濃度が高く、血液凝固-線溶系に関係する蛋白（Kininogen-1, Alpha-2-macroglobulin, Tetranection など）の濃度が低かった。

## 3. Progranulin (PGRN) が子宮平滑筋細胞の Contraction associated proteins (CAPs) 発現に与える影響

妊娠中の体重増加は内臓脂肪の蓄積の寄与度が大きい

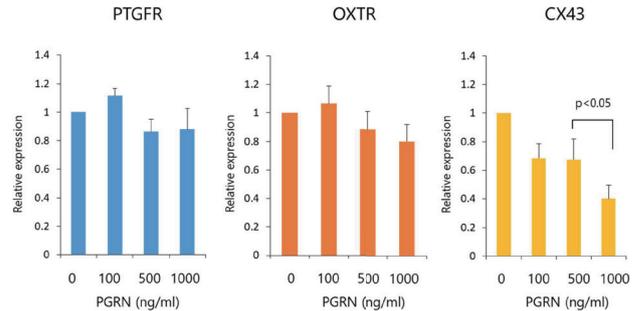


図3 PGRN 添加による子宮平滑筋細胞のCAPsのmRNA発現

め、内臓脂肪と関連のある蛋白としてPGRNに着目した。実験1のサンプルを用いて、妊婦血清中のPGRN濃度をELISAで測定した。血清中PGRN濃度は、妊娠中の体重増加と正の相関 ( $\rho = 0.59$ ) を認めた (図2)。

次に、PGRNを含む培養液中で子宮平滑筋細胞を24時間培養し、CAPsのmRNA発現を調べた。PGRN濃度依存性に子宮平滑筋のCX43 mRNA発現が低下していた (図3)。

## 4. 今後の予定

プロテオミクス解析の最終結果を待ち、候補タンパクを絞り込む。

また、PGRNのCX43発現抑制効果について蛋白レベルの発現、機能面に対する影響を明らかにするため実験を進める。