

喫煙と妊婦・胎児—研究領域の概要—

神崎 秀陽*

はじめに

喫煙と妊婦・胎児の領域での過去 10 年の採択課題の総計は 16 題で、例年 4-5 題が助成されてきている。助成期間は大多数が 3 年であるが、一部は 2 年あるいは 4 年となっている。これらの研究は大別すると、喫煙が与える影響について、下記のような視点から取り上げたものである。

- 妊娠前の性成熟期の男性・女性生殖機能
- 妊娠初期の着床・初期胚発生
- 妊娠母体血圧調整、胎盤機能、胎児肺成熟
- 分娩発来・子宮筋収縮機構
- 新生児の機能（脳、免疫）

以下に、これら一連の妊孕現象と喫煙に関する研究によって得られた成果について項目別に概要を述べる。

生殖機能に対する喫煙の影響

精子発生・成熟過程には、精巣内の酸化ストレスが関与していると推測されているため、乏精子症や精子無力症などの男性不妊患者において、酸化ストレスへの感受性に関連した遺伝子多型が、喫煙の有無も含めて解析された。そして精索静脈瘤の患者での術後改善率良好群には、ストレス関連物質の代謝酵素（glutathione S-transferase）の遺伝子に多型を認めない患者が有意に多いという成績から、この遺伝子多型が精巣内での温度関連の酸化ストレスへの感受性を左右していることが明らかとなり、手術治療適応を考慮する因子として臨床的にも有用である可能性が示された。しかし、喫煙男性不妊

患者ではこのような傾向は見られなかったため、今後は、引き続いて勃起障害（性交障害）の男性における遺伝子多型解析が計画されている。このように本研究あるいはこれまでの疫学研究からも、男性不妊と喫煙についてはなお一定の結論は出されていないが、他方、女性の生殖機能低下に喫煙が影響していることは、従来から、早発卵巣機能低下（早発閉経）と喫煙とのかかわり、あるいは体外受精・胚移植治療での妊娠成功率が喫煙女性で低下することなどから強く示唆されてきている。そのため、喫煙により取り込まれる物質あるいは体内で誘導される物質が、卵巣や子宮に与える影響を分子・遺伝子レベルで検討する研究が行われた。喫煙関連物質の中でも、特に、ベンゾ(a)ピレンは内分泌攪乱物質であるダイオキシンと同じ Ah 受容体を介して作用することから、ダイオキシンを用いて卵巣顆粒膜細胞で誘導あるいは抑制される遺伝子のサブトラクションやマイクロアレイ実験が行われ、非常に多数の遺伝子変動が示された。そしてそれらの遺伝子がどのように生殖細胞に影響しているかが、今後継続される重要な検討課題となっている。さらに子宮内膜細胞での解析では、喫煙者においては Ah 受容体の発現が有意に低下しているという結果も得られており、女性内生殖機能に喫煙関連物質が直接的に影響して妊孕能を低下させている機序は、分子・遺伝子レベルで解明されつつある。

着床期胚発育における喫煙の影響

初期胚の着床過程への喫煙の影響を検討する目的で、胚と母体の接点にある絨毛細胞を用いた実験が行われた。マウスおよびヤギの胎盤か

* 関西医科大学産科学婦人科学講座教授

ら分離された絨毛細胞をマトリゲル上で培養するという着床初期母児接点での絨毛侵入・発育モデルを確立して、その培養液にニコチンを添加すると、濃度依存性に絨毛細胞の浸潤・進展が抑制されるという興味深い成績が得られている。その原因としては、絨毛細胞から分泌される細胞侵入に重要な特定のマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が、ニコチンの作用で低下することが示唆されている。着床期には胎児絨毛細胞が子宮内膜深く侵入・進展して母体からの血流供給を確保することで以後の胎盤形成が成立することが知られており、この絨毛細胞の侵入の抑制は胎盤発育の抑制、ひいては、胎児発育抑制 (子宮内胎児発育遅延) を引き起こすと推測される。ニコチンが絨毛細胞の侵入・進展を直接的に抑制することは、着床不全による不妊・不育の原因となるのみならず、妊娠中期以降で顕性化する胎児発育遅延の原因が妊娠のごく初期の喫煙によってもたらされている可能性を示唆する非常に興味深い知見である。

胎盤機能・胎児肺成熟への喫煙の影響

喫煙が、確立された後の胎盤機能に直接的に影響するか否かを検討するため、胎盤絨毛細胞におけるプロテアーゼ酵素発現が喫煙および非喫煙妊婦と比較検討された。胎盤機能を反映する代表的な酵素であるアミノペプチダーゼの絨毛細胞における活性は、妊娠高血圧症を合併した妊婦胎盤で著明に上昇し、これは局所の循環不全による低酸素環境が絨毛細胞における本酵素活性を刺激した結果と推測されている。しかし、喫煙妊婦の胎盤での検討ではこのような酵素活性の変化は見られなかったことから、喫煙が直接的に重篤な局所循環障害と関連している可能性は低いと考えられた。一方、喫煙が胎児の生存予後に最も重要な肺成熟に与える影響を検討する目的で、妊娠中期以降のラットへの強制喫煙実験が行われた。そして、胎児肺サーファクタントの主成分であるグリセロリン脂質を妊娠後期で測定したところ、喫煙胎仔肺では有意なこのリン脂質の増加 (肺成熟の促進) が認

められた。さらに、胎仔肺組織を培養系で検討すると、たばこ煙抽出物質が血小板活性化因子 (PAF) の代謝酵素活性を抑制し、その結果として、局所 PAF 濃度が上昇してグリコーゲンの分解が促進され、コリングリセロリン脂質合成が亢進するという一連の過程が明らかとなった。すなわち、妊娠後期での母体喫煙は、胎児肺成熟に対しては促進的に作用しており、これは喫煙による低酸素ストレスでの胎児副腎皮質ホルモン分泌亢進を介した間接作用ではなく、喫煙関連物質による直接作用であることを示唆する興味深い成績である。

妊娠母体への喫煙の影響

妊娠母体血中のレプチン、アディポサイトカインについては、妊娠高血圧症や胎児発育異常との関連から多数例で詳細に検討され、また、血圧調節、血管細胞増殖との関わりでアンジオテンシン II の作用への影響や、その受容体欠損マウスでの検討も行われている。妊娠高血圧症の妊婦では血中レプチン濃度が正常妊婦の数倍にも増加しており、母体血圧とレプチン濃度には正の相関が見られた。特に、胎児発育遅延のある妊婦では、血中レプチンは高濃度となっていた。しかし、胎児発育遅延のない喫煙妊婦における成績では一定の傾向は得られなかった。他方、新生児臍帯血中でのアディポネクチン濃度は、喫煙妊婦からの新生児で低下していることが示されており、喫煙によるレプチン-アディポネクチン系の異常が胎児の発育に影響している可能性が強く示唆される。また、妊婦血圧を制御するアンジオテンシン II について、その血管平滑筋および線維芽細胞の増殖促進作用へのニコチンの影響を検討した成績では、ニコチンは受容体の発現には影響せず、AT1 受容体刺激と協調して、これらの培養細胞増殖を増強することが示された。ニコチンは AT1 受容体を介した DNA 合成や細胞内情報伝達系の各種遺伝子 (*c-fos* promoter、*ERK*、*STAT1*、*STAT2*、*p38MARK* など) を相乗的に活性化させ、妊娠時の血圧調整に影響していると推測される。なお、受容体

遺伝子欠損モデルマウスの妊娠中経過では、*AT1* 欠損マウスでは有意な血圧低下が、*AT2* 欠損マウスでは逆に有意な血圧上昇が認められ、アンジオテンシンが母体血圧制御の要となる因子であることが再確認されている。なお、本研究の詳細は、トピックス「妊娠時血圧調節におけるレニン-アンジオテンシン系の役割とニコチンの作用」を参照されたい。

分娩発来・子宮筋収縮機構への喫煙の影響

分娩には陣痛（子宮筋の規則的収縮）と産道形成（子宮頸部の熟化）の適正な進行が必須であり、この中では喫煙と子宮筋収縮の関連、および子宮頸部の熟化との関連が詳細に検討された。子宮筋収縮過程にかかわるプロスタグランジンや一酸化窒素などの生理活性物質が、局所で各種サイトカインにより制御される機構、および、胎児先進部による子宮頸部組織への機械的刺激での頸部熟化機構へのサイトカインの関わりなどについては、トピックス「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」で記載されているような巧妙な制御機構が働いている。しかし、これらの現象への喫煙の影響についての検討ではなお不明な点が多く残され今後の検討課題となっている。子宮筋収縮に対する直接的な喫煙の影響については、妊娠末期に子宮平滑筋で急増するオキシトシン受容体に関する研究で興味深い知見が得られた。強制喫煙妊娠ラットの子宮筋では、非喫煙群に比して、妊娠後期にオキシトシン受容体の遺伝子発現が有意に増強し、体外での強制進展子宮筋収縮実験でも、たばこ煙抽出物質やコチニン処理でオキシトシンに対する筋収縮頻度が有意に増加することが示された。ヒト子宮筋を用いた同様の体外収縮実験では、非妊娠の子宮筋ではこのような現象は見られないものの、妊娠子宮筋においては、ラットとほぼ同様にオキシトシン感受性増強作用がたばこ煙抽出物質添加により認められた。これは妊婦喫煙が、妊娠末期子宮筋細胞でのオキシトシン受容体を増加させて子宮筋感受性亢進をもたらし、規則的

収縮すなわち陣痛を誘発する可能性を示唆する実地臨床から興味深い成績である。

胎児脳、免疫機能への母体喫煙の影響

喫煙が出生後の児の脳機能に与える影響を検討する目的で、母獣（ラット）にニコチンを慢性的に投与し、胎生期あるいは生後の仔の脳内細胞を免疫組織学的に検討する研究が行われた。また、環境エストロゲン（*zearanol*）についても同様の実験が行われているが、これらいずれを慢性投与しても、生直後の児脳内ニューロン発育に形態学的には明らかな影響（数や分布の変化）は観察されなかった。児免疫機能への影響についての検討では、ヒト臍帯血中の免疫担当細胞の数や機能を、母体喫煙の有無で比較解析する検討が行われている。分娩時に得られた臍帯血から直ちに単核球を分離して GM-CSF や IL-4 など刺激培養することで樹状細胞を誘導し、これらに LPS を加えた刺激後の細胞表面マーカーやサイトカイン分泌などから胎児免疫細胞の成熟度を比較しようとする研究である。検討症例数が少ないこともありなお有意ではないが、胎児樹状細胞の成熟過程が母体喫煙により影響される可能性を示唆する興味深い成果が得られつつある。本研究は継続課題となっており今後のさらなる進展が期待される。

おわりに

私は 2001 年 12 月に研究評価委員に就任して 2002 年度以降の 5 年間、本領域課題の採点にかかわってきた。それ以前の 5 年間も代表研究者として年次発表会に出席し、また座長として参加して他研究課題の概略はある程度知ってはいたが、担当委員となってからは事前に研究成果年報を入念に読んだうえで発表を丁寧に聞いて質疑することで、できるだけ客観的かつ厳密にそれぞれの研究成果を評価しようと努力してきた。過去 10 年間の経過を見ると、各研究課題において研究方略には独創的な視点を模索する努力が窺われ、また研究手法は当然ながら一段と進歩・洗練されてきている。前述した様々な研

究成果は、ネガティブデータも含めて、喫煙が妊娠母体や胎児に与える影響とその機序を理解する上でいずれも非常に重要なものと考えている。一般にも喫煙が妊婦や胎児に与える影響についての啓蒙が進んできたことから、例えば両親教室でも妊娠中の夫婦への禁煙指導は精力的に行われて一定の成果が得られてきている。しかし、若年者の喫煙率が低下することなく、女性においてはかえって上昇する兆しがみられるわが国の現状に鑑みると、今後は、妊婦や胎児への喫煙の影響解明をさらに進めることに加えて、課題としてもすでに取り上げられているように、精巣や卵巣・子宮などの生殖臓器への喫煙の影響について、特に若年者における影響の有無を解明することが重要であろう。