

K3-2-4 トロンビンによる子宮平滑筋細胞の収縮促進とそのメカニズム

京都大

西村史朗, 最上晴太, 近藤英治, 藤田浩平, 千草義継, 宇治田麻里, 小西郁生

【目的】妊娠初期・中期の子宮内出血は早産のリスクファクターであり, 血液凝固因子が早産の発症に重要であることが推測される。トロンビンは血液中に最も多く存在する凝固因子であり, 止血機構で重要な役割を担う。本研究では, トロンビンが子宮平滑筋細胞に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。【方法】閉経前女性の子宮全摘術症例に対し, インフォームドコンセントを得て子宮体部より子宮筋を単離し, 初代子宮平滑筋細胞培養を行った。これにトロンビンを投与し, Timelapse法により細胞収縮を記録した。またコラーゲン培地による三次元培養を行い, Collagen Lattice Contraction Assayを行った。さらに子宮収縮関連遺伝子の mRNA 量を定量 PCR にて測定した。【成績】Timelapse 法により, トロンビンの投与直後から 90 分後にかけて子宮平滑筋細胞の収縮が促進された。Collagen Lattice Contraction Assay においても, 子宮平滑筋細胞はトロンビン (4U/mL) により, コントロールに比べて有意に強い収縮を認めた ($n=6$, $p<0.01$)。トロンビン投与 24 時間後の COX-2 mRNA はコントロール群に比べてトロンビン 1U/mL で 10.9 倍 ($n=3$, $p<0.01$), 4U/mL では 12.8 倍 ($n=3$, $p<0.01$) と濃度依存的に上昇した。一方, その他の収縮関連遺伝子である, Connexin 43, Oxytocin Receptor の mRNA 発現には変化を認めなかった。【結論】子宮平滑筋細胞の平面培養および三次元培養において, トロンビンはその収縮を促進した。これは COX-2 の発現上昇による子宮平滑筋局所のプロスタグランジン産生によるものと推測された。早産の発症機構にトロンビンなどの凝固因子が重要である可能性が示唆された。

K3-2-5 妊娠中の子宮頸管における elafin と SLPI の生理的発現および切迫早産症例での変化についての検討

東京大

板岡奈央, 永松 健, 藤井知行, 市川麻祐子, 佐山晴亮, 矢部慎一郎, 川名 敬, 山下隆博, 上妻志郎

【目的】抗菌ペプチドである elafin (EL), secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) は炎症に際して発現が上昇し, 自然免疫防御機構に関与すると同時に抗プロテアーゼ作用を有し, 病的子宮頸管熟化に関わる好中球エラスターゼの働きを阻害する。本研究では EL 及び SLPI の妊娠中の子宮頸管での発現と切迫早産例での発現変化について検討した。【方法】妊婦に対して倫理委員会の承認のもとインフォームドコンセントを行った上で, 綿棒を用いた擦過により子宮頸管細胞を採取した。real time PCR 法を用いて mRNA 量について調べ, EL と SLPI の妊娠時期による発現変化 (n = 初期: 14 例, 中期: 24 例, 後期: 22 例, 産褥 1 カ月: 14 例) を調べた。また, 子宮頸管短縮 (25mm 以下) で入院管理中の切迫早産症例 (PL 群: 14 例) とそれと週数を合致させた正常妊娠群 (NP 群: 18 例) との比較を行った。【成績】妊娠時期による変化では SLPI は初期の発現が低く, 中期, 後期に有意な増加を示し, 産褥には低下した (初期との比較で中期 3.2 倍, 後期 2.2 倍, 産褥 1.4 倍)。一方で, EL の発現は妊娠中に有意な変化を認めなかった。NP 群と PL 群の比較では EL の発現が PL 群で NP 群の 4.2 倍と有意に高値であった。SLPI の発現については有意差はなかった。【結論】妊娠中の子宮頸管における EL と SLPI の発現及びその生理的変化について, 初めて確認した。PL 群での EL の発現増加は子宮頸管局所の炎症を反映している可能性があり, 予知マーカーとしての有用性が期待される。

K3-3-1 RAINBOW project: 多角的介入による早産予防対策事業の効果

熊本大

三好潤也, 岡島 翠, 山口宗彰, 本田智子, 内野貴久子, 大場 隆, 片瀬秀隆

【目的】2007 年に県内の A 地区において早産予防対策モデル事業を行い, 同地区における極低出生体重児の出生を 46.5% に抑制することができた。今回, 県下の B 地区において同様の介入を行い早産予防効果について検証した。【方法】2010 年 9 月から 2011 年 3 月の間に県内 B 地区 (年間出生数 860 名) の 6 産科医療機関にて妊娠初期より健診を受ける全妊婦を対象として膣分泌物細菌検査を行った。早産歴あるいは細菌性膣症のある妊婦に対して経口抗菌剤の投与を勧奨し, また同地区の 41 産科医療機関にて 2 回の歯科健診を施行し歯周病変の評価とブラッシング指導を行った。行政機関が健診受診の勧奨と妊娠期の生活指導を実施した。この事業は本学の疫学研究倫理委員会の承認を得て行った。【成績】対象 373 例のうち 7 例に早産の既往があり 71 例 (19.0%) が細菌性膣症と評価され, 52 例に抗菌剤が投与された。1 回目の歯科健診の受診率は 44.5% で, 81% が歯肉炎あるいは歯周炎に罹患していたが, 2 回目の歯科健診の際には歯周病変の改善傾向が認められた。高次医療機関へ搬送された対象のうち, 早産に関連した搬送は 3 例 (母体 2 例/新生児 1 例) で, 新生児死亡はなかった。調査対象における極低出生体重児出生数は 1 例で, 同地区における直近 8 年間平均の 29.9% であった。妊娠前半期に歯周病がなかった妊婦からは早産・低出生体重児出生はなかった。【結論】妊婦の細菌性膣症および歯周病に着目した多角的介入は, A 地区と同様に B 地区においても極低出生体重児の出生減少に寄与した可能性がある。