

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第 601 号	氏名	後藤 香里
審査委員会委員	主査氏名	小林 隆志 (印)	
	副査氏名	花田 俊晴 (印)	
	副査氏名	西田 欣広 (印)	
論文題目 Decidualization modulates a signal transduction system via protease-activated receptor-1 in endometrial stromal cells (子宮内膜間質細胞の脱落膜化は protease-activated receptor-1 を介し細胞内情報伝達系を調節する)			
論文掲載雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology			
論文要旨 子宮内膜はホルモンや成長因子の調節を受け、形態的・機能的に変化を遂げ、脱落膜へと分化する。着床期における子宮内膜間質細胞 (ESCs) の脱落膜化は妊娠成立時に絨毛の浸潤や胎盤の形成に重要な役割を果たすと考えられている。Protease-activated receptor-1 (PAR-1) は子宮内膜間質細胞での発現が確認されており、vascular endothelial growth factor (VEGF) や matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) などの生理活性物質の産生調節に関与することが報告されている。着床や妊娠維持に重要な役割をもつ脱落膜機能を検討するため、子宮内膜間質細胞を脱落膜化させた脱落膜化子宮内膜間質細胞 (DSCs) を用い、PAR-1 を介した細胞内シグナル伝達経路や生理活性物質の産生調節について検討した。 患者の同意のもとに子宮筋腫等の手術時に得られた ESCs を分離培養し、さらに cAMP と MPA を加えて 16 日間培養し脱落膜化を誘導した。cAMP と MPA 添加後 8 日目より脱落膜化した細胞で PAR-1 mRNA 発現は上昇し、タンパク質は刺激 16 日目で増加した。DSCs では TRAP-6 添加により IL-8、MCP-1 および MMP-1 mRNA 発現ならびに培養上清中での産生は増加し、一方、U0126 や PPACK の添加で抑制された。Western immunoblot 法による解析では、TRAP-6 添加で ERK1/2 は 5 分後からリン酸化を認め、p70S6kinase は 1 時間後からリン酸化を認めた。In vitro wound repair assay では、DSCs で TRAP-6 添加 48 時間後に細胞走化能が促進した。ESCs では p21 の発現が培養日数の経過とともに高くなったが、DSCs では低い発現で推移した。 これらの結果から、ESCs は脱落膜へ分化することで PAR-1 発現が上昇し、その PAR-1 を介して ERK1/2 や翻訳関連タンパクである p70S6kinase をリン酸化し、着床や妊娠維持に必要な生理活性物質の産生調節を行っていることが示唆された。In vitro wound repair assay では、DSCs で走化能は促進したことより、絨毛細胞の子宮間質への浸潤や周辺の血管形成に影響を与えることが推測された。p21 の発現は DSCs では低い発現状態が維持され、細胞のアポトーシスや老化を抑制することで胎盤形成を維持すると考えられた。以上より、子宮内膜は脱落膜化に PAR-1 を介して絨毛細胞の浸潤や免疫細胞の分布の変化など、妊娠成立と維持に向けての機能調節の一旦を担っている可能性が示唆された。 本研究は、妊娠成立と維持を担う分子機構の一端を明らかにしたものであり、不妊の新たな治療戦略につながる重要な基盤的研究である。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値すると判断した。			