

P-112 ヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程におけるエストロゲン、プロゲステロン、hCGの役割

滋賀医大

笠原恭子, 高倉賢二, 竹林浩一, 木村文則, 中西桂子, 野田洋一

[目的] 子宮内膜間質細胞 (ESCs) の脱落膜化は、胚の着床と発育に重要であると考えられているものの詳細は明らかではない。現在、着床不全の治療として、黄体期にプロゲステロンやhCGが投与されているが、その至適投与条件については未解明の点が多い。また、脱落膜化にhCGが中心的役割を果たしているとする報告があるものの、異論も多い。我々は着床機構におけるESCs脱落膜化の意義の解明と、臨床における至適黄体期管理を開発する第一歩として、エストラジオール (E₂) /プロゲステロン (P) とhCGの脱落膜化における役割を検討した。

[方法] 婦人科良性疾患またはI期までの子宮頸癌で子宮全摘術を受ける患者より、informed consentを得た上で、摘出子宮から子宮内膜を採取した。collagenase処理によって子宮内膜よりESCsを分離して、E₂, P, hCGの各種組み合わせの下で培養し、ESCsの形態およびプロラクチン産生からみた脱落膜化様変化を解析した。また、hCGの2nd messengerとされているcAMPの作用も検討した。

[成績] E₂, Pの脱落膜化惹起の至適投与量はそれぞれ、10nM (2724.0pg/ml), 100nM (31.5ng/ml)であった。hCG単独では脱落膜化は惹起されず、E₂とPにおける脱落膜化はhCGを加えても促進されず、高濃度のhCG投与ではむしろ脱落膜化が抑制された。外因性に加えたdb-cAMPは脱落膜化を惹起しなかった。

[結論] in vitro脱落膜化の過程でhCGは中心的役割を果たさず、黄体期治療としてhCG投与を行う際に、高単位投与では子宮内膜に対する直接作用により脱落膜化変化がむしろ抑制される可能性が示唆された。

P-113 ヒト子宮内膜におけるヒトプロゲステロンレセプターのサブセットA,Bの出現の検討

東北大, 同病理診断学*

門脇正裕, 笹野公伸*, 佐藤由美, 渡辺正, 村上節, 矢嶋聰

[目的] ヒト子宮内膜にはプロゲステロンレセプター (PR) が存在しており、PRにはサブセットであるA (PRA) およびB (PRB) があることが知られている。一方、子宮内膜はプロゲステロンにより著しい形態変化をおこす格好の標的器官と考えられる。そこで、今回我々は、ヒト子宮内膜におけるPRA及びPRBの月経周期に伴う局在とその推移について検討した。[方法] 正常月経周期を有する子宮内膜に病変のない疾患の患者の同意を得て採取した子宮内膜のパラフィン包埋標本を用いた。月経期・増殖期初期・増殖期中期・増殖期後期・分泌期初期・分泌期中期・分泌期後期に分け、それぞれの時期においてLAB VISION社のPRBに特異的なモノクローナル抗体であるhPRa2とPRA及びPRBを検出するhPRa3を用い免疫組織化学的手法にて検討を行った。[成績] 月経期には染色陽性の細胞は見られなかった。増殖期初期には腺にhPRa2, hPRa3ともに強陽性の細胞が見られ、間質ではhPRa3が強陽性であった。増殖期中期では腺細胞でhPRa2, hPRa3ともに強陽性であり、間質細胞では陽性であった。増殖期後期では腺・間質ともhPRa2, hPRa3陽性、分泌期初期・中期では腺および間質細胞で両方とも陽性、分泌期後期には腺細胞・間質細胞とも増殖初期にPRA, PRBの強発現を認めた。このことは排卵後着床へ向けての合目的な反応と考えられた。また、間質細胞においてはPRAとPRBの発現様式に差異が見られ、間質細胞がプロゲステロンの標的器官としてより重要な役割を担っていることが示唆された。

P-114 ヒト子宮内膜および妊娠初期脱落膜における誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 蛋白の発現とその生物活性に関する検討

東京医歯大

吉木尚之, 久保田俊郎, 麻生武志

[目的] 我々は既にヒト子宮内膜における iNOS mRNA の発現に関し、妊娠を契機にその発現 level が上昇することを報告し、また培養ヒト子宮内膜間質細胞において、cytokine 刺激により iNOS が誘導されることを報告した。今回、ヒト子宮内膜および妊娠初期ヒト脱落膜における iNOS 蛋白の発現の局在について、免疫組織化学的に検討し、更に、培養ヒト子宮内膜間質細胞における iNOS の生物活性の一つとして apoptosis を想定して検討を加えた。【方法】 1) 黄体期ヒト子宮内膜組織および正常妊娠初期ヒト脱落膜組織を同意のもとに採取し、iNOS 蛋白の発現の局在を抗ヒト iNOS polyclonal 抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。2) 既に報告したヒト子宮内膜間質細胞の培養系において、IL-1 β (10ng/ml) と IFN- γ (100U/ml) を同時添加して3日間細胞を培養し、iNOS 誘導下での apoptosis 誘導の有無を Hoechst 33258 を用いて蛍光染色を行い、cytokine 無添加の培養細胞と比較検討した。【成績】 1) 黄体期ヒト子宮内膜において、iNOS 蛋白は上皮に局在していたが、妊娠初期ヒト脱落膜においては、上皮だけでなく間質にも iNOS 蛋白の発現が認められた。2) 培養ヒト子宮内膜間質細胞において、iNOS 誘導下では chromatin の凝集を示す細胞の出現頻度が有意に高かった。【結論】 妊娠初期ヒト脱落膜においては、上皮だけでなく間質にも iNOS 蛋白の発現が認められ、この現象が妊娠成立後に iNOS の発現 level が上昇する原因と考えられた。iNOS は間質細胞において apoptosis を誘導し、妊娠初期の子宮内膜環境に影響を与える可能性が示唆された。