

P2-232 培養子宮内膜間質細胞における granulocyte chemotactic protein-2 の発現

大分大

井上智恵子, 奈須家栄, 嶺真一郎, 河野康志, 植原久司, 宮川勇生

【目的】子宮内膜間質細胞は interleukin (IL) -8 をはじめとする種々の CXC chemokine を産生する。これらの chemokine は、炎症細胞の分布や機能を調節することにより、月経、着床、妊娠をはじめとする reproductive process に重要な役割を果たしている。Granulocyte chemotactic protein-2 (GCP-2) は、glutamate-leucine-arginine (ELR) motif を有する CXC chemokine のひとつで、IL-8 と同様に主に好中球に対して活性化、遊走因子として作用する。我々は子宮内膜間質細胞における GCP-2 の発現調節について検討した。【方法】子宮筋腫の手術時に患者の同意を得て、増殖期後期の子宮内膜 (8 例) を採取し、子宮内膜間質細胞を分離、培養した。IL-1 α , IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF) - α , TNF- β および interferon (IFN) - γ 刺激後の培養上清中の GCP-2 濃度を ELISA 法を用いて測定した。【成績】無刺激の子宮内膜間質細胞では、少量の GCP-2 産生 ($30.0 \pm 3.4 \text{ pg/ml}$) が認められた。IL-1 α , IL-1 β , TNF- α および TNF- β の刺激により、培養上清中の GCP-2 濃度は濃度依存性に増加した (IL-1 α 1 ng/ml で 137 倍, IL-1 β 1 ng/ml で 111 倍, TNF- α 100 ng/ml で 19 倍, TNF- β 10 ng/ml で 18 倍)。IFN- γ は子宮内膜間質細胞の GCP-2 産生に影響を与えなかった。【結論】子宮内膜間質細胞における GCP-2 の発現は、IL-1 および TNF により増強することが明らかとなった。炎症性 mediator により調節を受けて産生された GCP-2 は、他の ELR⁺-CXC chemokine とともに、子宮内膜への好中球の浸潤を調節することにより、子宮内膜局所における cytokine network の一部として、着床期や妊娠初期の子宮内膜の形態的、機能的変化に関与していると考えられる。

5
日
(火)
一般演題**P2-233** 子宮内膜脱落膜細胞において pAkt の発現は IGF-1 により増強される

広島大

豊福 彩, 原 鐵晃, 工藤美樹

【目的】Akt は PI3kinase を介してリン酸化し、細胞の増殖、細胞周期、糖代謝に関与すると共に、生存促進因子として機能する。これまでに、pAkt の発現は in vivo では脱落膜細胞で増強するが、in vitro では脱落膜化により pAkt は減弱することを報告してきた。今回我々は、ヒト子宮内膜培養脱落膜細胞を用い、PI3kinase を活性化することが知られている IGF-1 の添加により pAkt の発現が変化するか検討した。【方法】子宮内膜は文書同意を得た閉経前の非妊娠女性および子宮外妊娠の手術時に採取した。月経周期における Akt, pAkt 蛋白の発現変化は Western blotting 法で、蛋白の局在は免疫組織染色法で確認した。子宮内膜より酵素法とメッシュ法で分離培養した間質細胞にエストラジオール (E: 1 ng/ml) 及びプロゲステロン (P: 100 ng/ml) を添加し脱落膜化させ、IGF-1 を添加 (1, 10, 40, 100 ng/ml) し、Akt, pAkt 蛋白の発現が IGF-1 濃度依存的か検討した。また、LY294002 (PI3kinase inhibitor) で前処理した場合の、Akt, pAkt 蛋白の発現変化も検討した。【成績】in vivo において Akt の発現は月経周期、脱落膜で変化は認められなかったが、pAkt の発現は脱落膜組織において有意に増強していた。一方、EP 添加により脱落膜化させた培養細胞においては、pAkt の発現は EP 非添加群より減弱し、IGF-1 添加により時間依存的、濃度依存的に増加した。また LY294002 の添加により IGF-1 による pAkt の発現は抑制された。【結論】生体内での脱落膜細胞での pAkt の発現は IGF-1 によっても PI3kinase を介して刺激されている可能性が示唆された。

P2-234 ヒストンアセチル化は分泌期蛋白 glycodelin の発現誘導を介して子宮内膜腺細胞の浸潤を促進する

慶應大

内田 浩, 丸山哲夫, 荒瀬 透, 小野政徳, 長島 隆, 升田博隆, 浅田弘法, 吉村泰典, 野澤志朗

【目的】子宮内膜特有の運動能・浸潤能を担う分子機序の一端を、遺伝子転写制御に重要なヒストンアセチル化という側面から明らかにすることを目的として、内膜腺細胞 (EGC) の分化・運動・細胞浸潤能に対して、ヒストンアセチル化促進作用を有する脱アセチル化酵素阻害剤 (HDACi) が及ぼす影響について検討した。【方法】EGC モデルとして頻用される内膜腺癌細胞株 Ishikawa に対して卵巣ステロイドホルモンあるいは HDACi (trichostatin A または suberoylanilide hydroxamic acid) を添加した。EGC 分化マーカーである免疫抑制蛋白 glycodelin (Gd) の発現誘導 (免疫沈降法)、細胞形態変化、グリコゲン産生を分化の指標とした。次に、HDACi の細胞移動能・浸潤能に及ぼす効果を、それぞれ創傷治癒アッセイおよび小孔通過アッセイで解析した。さらに Gd に対する RNAi を用いた gene silencing により、HDACi による細胞移動能・浸潤能の変化が回復するかを検討した。【成績】ホルモン処理同様に HDACi は、Gd の発現誘導、大型平坦化を呈する形態変化、グリコゲン産生上昇を伴う分化を誘導した。さらに、HDACi は細胞移動能を 1.3~2.5 倍、浸潤能を 1.3~1.9 倍、用量依存性に有意に促進した ($p < 0.05$)。これらの促進効果は Gd silencing により完全に消失した。【結論】これまで免疫抑制能、卵精子結合阻害能が知られていた Gd に、新たに内膜の運動機能制御作用が存在することを明らかにした。またヒストンアセチル化により Gd が発現誘導されることから、局所的にヒストンアセチル化を抑制することにより Gd 発現低下を通じて、子宮内膜症や子宮内膜癌の進展を制御する可能性が示唆された。