

P1-328 コレステロール硫酸による子宮内膜 steroid sulfatase の発現調節機序

東京大

善利史子, 百枝幹雄, 廣井久彦, 堤 亮, 小泉美奈子, 中江華子, 高根ヴィクトル, 矢野 哲, 武谷雄二

【目的】家兎子宮内膜において着床期特異的にコレステロール硫酸(CS)が増加し, 同時にCS分解酵素である steroid sulfatase (STS)活性の低下が認められる. 今回我々は, ヒト子宮内膜においてCSの受容体である Retinoic acid related orphan receptor alpha (ROR α)を介したSTS発現調節機序を検討した. 【方法】患者の同意の下に採取したヒト子宮内膜組織を用い, 月経周期に伴うSTS mRNA 発現量変化, および分離培養した上皮細胞, 間質細胞のSTS mRNA 発現に対するCSの作用を定量的RT-PCR法により検討した. ROR α の発現と局在はWestern blotting法(WB法), 免疫組織染色法(IHC)により確認した. さらにROR α およびその dominant negative 体(DN 体)の発現ベクターを子宮内膜上皮細胞に遺伝子導入した場合の, STS mRNA 発現に対するCSの作用を解析した. 【成績】月経周期では分泌期後期にSTS mRNA の発現量が低下していた. STS mRNA 発現量は上皮細胞ではCS添加後3時間で32%まで有意に抑制($P=0.0002$)されたが, 間質細胞では明らかな変化は認められなかった. WB法によりヒト子宮内膜におけるROR α の発現を確認し, IHCにより間質細胞, 腺管上皮細胞にROR α の局在を認めた. DN 体を子宮内膜上皮細胞に遺伝子導入した結果, CSによるSTS mRNA の発現の抑制作用は消失した. 【結論】子宮内膜で観察された着床期のCS増加とSTS活性の低下の調節機序は, in vitroにおいてROR α を受容体とするCSの自己調節作用であることが示された.

P1-329 ヒト子宮内膜血管内皮における selectin L ligands の発現と月経周期にともなう変動

京都府立医大

山口剛史, 北宅弘太郎, 安尾忠浩, 本庄英雄

【目的】ヒト子宮内膜にはCD16(-)ナチュラルキラー(NK)細胞が浸潤する. その理由として, 子宮内膜血管からの末梢血CD16(-)NK細胞の選択的な取り込みが考えられる. selectin Lはリンパ球の血管外遊走, 特にその初期段階である血管内皮表面での tethering/rolling に必須の接着因子である. 末梢血CD16(-)NK細胞が子宮内膜において血管外へ遊走するならば, 細胞表面のselectin Lと子宮内膜血管内皮細胞表面に発現したそのligandとの反応が重要である. 【方法】フローサイトメトリーによりヒト末梢血子宮内膜CD16(-)ナチュラルキラー(NK)細胞表面のselectin Lの発現を調べた. 免疫組織化学法によりヒト子宮内膜血管内皮における8種類のselectin L ligandsの局在およびNK細胞の存在を調べた. なお検体は患者の同意のもと採取した. 【成績】末梢血CD16(-)NK細胞表面のselectin Lの発現は, 他の末梢血リンパ球サブセットに比較して強かった. 月経周期による変動は認めなかった. 8種類のselectin L ligandsのうち6種類の発現を認めた. このうち子宮内膜血管内皮に局在していたのは, podocalyxin-like (PODXL), mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MADCAM1), chondroitin sulfate proteoglycan 2 (CSPG2)の3種類であった. 子宮内膜血管内皮の染色強度は, PODXLは月経周期を通して低く, MADCAM1は分泌期後期にのみ強かった. 一方, CSPG2は増殖期に比べて分泌期全般に強く, 子宮内膜NK細胞数と強い相関を示した. 【結論】子宮内膜血管内皮にselectin L ligandsの発現を認めた. 特にその発現様式から, CSPG2の末梢血CD16(-)NK細胞が子宮内膜への選択的取り込みへの関与が示唆された.

P1-330 ヒト子宮内膜脱落膜化で制御される proprotein convertase 6 の検討

関西医大

岡田英孝, 中元 剛, 中嶋達也, 安田勝彦, 神崎秀陽

【目的】卵巣から産生されたエストロゲンやプロゲステロンなどの性ステロイドホルモンが, 最終標的組織であるヒト子宮内膜で作用し生物学的作用を発現している. マウスにおいて前駆体蛋白活性化酵素の一つである proprotein convertase 6 (PC6)が, 着床・妊娠成立後に脱落膜化とともに子宮内膜で特異的に発現が増加することが知られている. そこで我々は, 培養ヒト子宮内膜間質細胞(ESC)の脱落膜化モデルを用いてPC6の発現についての検討を行った. 【方法】インフォームド・コンセントを得たうえで, 手術により得られた増殖期子宮内膜からESCを分離培養した. Estradiol (E) 10^{-8} M 単独添加群またはEとMedroxy-progesterone acetate (P) 10^{-7} M 存在下にESCを12日間培養した後に, mRNAを抽出したこれらの細胞を回収した. PC6 mRNAの発現動態はreal-time PCRを用いて検討を行った. さらにPC6蛋白の発現については免疫染色を用いて検討を行った. 【成績】PC6 mRNA 発現は, 培養9日目以降にE単独群に比べEP群で有意に増加を認めた. PC6蛋白の発現強度は, E単独群に比べEP群で著しく強く認め, さらにプロゲステロンレセプター拮抗薬を用いるとその効果が消失されるのを確認した. 【結論】今回の検討により, マウスの着床に必須のPC6はヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化とともに発現が増加することが判明した. ヒト子宮内膜におけるPC6の役割を解明することが着床や妊娠維持を理解することに重要である.