

P1-265 正常月経周期におけるヒト子宮内膜間質細胞での Gadd45 の発現と FOXO1 を介した発現制御機構

埼玉医大

塚本有佳子, 梶原 健, 石原 理

【目的】Gadd45 (growth arrest and DNA damage inducible factor 45) は細胞周期制御, DNA 損傷修復, ゲノムの安定, アポトーシスなど多彩な機能を持つ遺伝子である。これまでに Gadd45 について子宮内膜における発現, またその性周期における発現の変化に関する検討はなされていない。そこで今回我々はヒト子宮内膜組織における Gadd45 の発現とその性周期における変化, 特に脱落膜化に対する Gadd45 の役割について検討したので報告する。【方法】同意を得て採取した各性周期のヒト子宮内膜組織にて同組織における Gadd45 の発現を免疫組織化学的, Real-time PCR 法を用いて検討した。また分離培養したヒト子宮内膜間質細胞 (HESC) を用い, MPA + cAMP にて脱落膜化刺激を行い Gadd45 の発現と Gadd45 の発現を制御すると報告されているフォークヘッド転写因子の発現をウェスタンブロット法及び Real-time PCR 法にて検討した。【成績】Real-time PCR 法では子宮内膜組織において Gadd45 mRNA の発現は分泌期中期と後期に強い発現を認めた。免疫組織化学的にも分泌期において腺細胞および間質細胞に Gadd45 の強い発現を認めた。HESC において脱落膜化の誘導に伴い Gadd45 の発現も誘導された。siRNA 法にて選択的に FOXO1 の発現を抑制すると Gadd45 の mRNA の発現は著しく抑制され, タンパクの発現も僅かに抑制された。【結論】Gadd45 はヒト子宮内膜組織に発現し, 脱落膜化刺激に伴い誘導された。Gadd45 はヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化機構に関して何らかの役割を果たしていると考えられ, その発現の一部は FOXO1 によって制御されていることが明らかとなった。

P1-266 子宮内膜間質細胞 (ESC) における Toll-like receptor (TLR) を介するサイトカイン産生能とその IFN γ による制御についての検討

東京大

平田哲也, 大須賀穰, 広田 泰, 吉野 修, 森本千恵子, 原田美由紀, 竹村由里, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 濱崎かほり, 矢野 哲, 武谷雄二

【目的】子宮内膜における自然免疫機構は不明な点が多い。近年, 細菌や virus の構成成分に対する受容体である TLR が自然免疫において重要であり, 子宮内膜に発現していることが報告された。また, IFN γ は感染防御における重要なサイトカインである。今回, ESC における TLR2 (gram 陽性菌のペプチドグリカン (PGN) を認識する受容体), TLR3 (virus に関係する二本鎖 RNA を認識する受容体) を介するサイトカイン産生能と IFN γ によるその制御につき検討した。【方法】手術患者の同意のもと採取した子宮内膜組織より ESC を分離培養し, 以下の実験に供した。1. ESC に対し TLR2 の ligand である PGN, TLR3 の ligand である poly (I:C) (IC) で 24 時間刺激し, 上清中の IL-8 産生を ELISA 法にて測定した。2. ESC を IFN γ (100ng/ml) で 24 時間前刺激した群, 無刺激の群に対し, 上清交換した上で PGN, IC で刺激し, 24 時間での培養上清中の IL-8 産生を測定した。3. ESC を IFN γ で 0~24 時間刺激し, RT-PCR 法にて, TLR2, TLR3 mRNA の発現変化について検討した。【成績】1. PGN, IC の添加により, 濃度依存性に ESC の培養上清中の IL-8 産生は有意に増加した。2. IFN γ で前処理した群において, 無処理の群に比較し, PGN, IC 刺激による上清中の IL-8 産生が有意に増加した。3. TLR2, TLR3 mRNA の発現量は, IFN γ による刺激開始 6 時間後より刺激時間に依存して増加していく傾向が見られた。【結論】ESC に機能を有する TLR2, TLR3 が発現していた。また, IFN γ は, ESC の TLR2, TLR3 を介するサイトカイン産生能を調節することにより, 子宮内膜における感染防御を制御していることが示唆された。

P1-267 ヒト末梢血 CD16 (-) NK 細胞表面の CD44 および子宮内膜血管内皮の proteoglycan 1 の発現

京都府立医大

安尾忠浩, 北宅弘太郎, 山口剛史, 本庄英雄

【目的】ヒト子宮内膜には CD16 (-) ナチュラルキラー (NK) 細胞が浸潤し, その数は増殖期に比較して分泌期に増加する。その機序として, 末梢血に存在する CD16 (-) NK 細胞が子宮内膜において血管外へ遊走することが考えられる。CD44 はリンパ球表面に発現する接着因子で, 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細胞上での rolling に関与すると考えられている。末梢血 CD16 (-) NK 細胞表面の CD44 の発現, および子宮内膜血管内皮における CD44 リガンドのひとつである proteoglycan 1 の発現と, それらの月経周期にともなう変動について調べた。【方法】フローサイトメトリーによりヒト末梢血 CD16 (-) ナチュラルキラー (NK) 細胞表面の CD44 の発現を調べた。ウェスタン・ブロッティング法, 免疫組織化学法によりヒト子宮内膜における proteoglycan 1 の局在を調べた。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 CD44 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。proteoglycan 1 は 25-27 kDa の蛋白として子宮内膜に検出され, 子宮内膜血管内皮に局在していた。その染色性は増殖期よりも分泌期に強かった。【結論】末梢血 CD16 (-) NK 細胞表面の CD44 および子宮内膜血管内皮の proteoglycan 1 の発現様式から, CD44 と proteoglycan 1 の相互作用が, 末梢血 CD16 (-) NK 細胞の子宮内膜血管内皮細胞上での rolling に関与する可能性が示された。