

P1-28-1 月経時の子宮内膜上皮再生にかかわる血小板由来液性因子の検討

京都大

杉並 興, 佐藤幸保, 堀江昭史, 松本久宣, 藤原 浩, 小西郁生

【目的】月経時、露出した子宮内膜間質は速やかに子宮内膜上皮に覆われる。我々は昨年本学会において、月経時の子宮内膜間質内に活性化した血小板が散在し、また血小板由来液性因子が不死化子宮内膜上皮細胞の遊走を促進すること、またこの効果は活性炭処理ないしは熱処理により減弱することを報告した。そこで、生理活性リン脂質である Sphingosine-1-phosphate (S1P), Lysophosphatidyl acid (LPA), ケモカインである Stroma cell derived factor-1 α (SDF-1 α) に着目し、検討を行った。また、活性化した血小板により子宮内膜上皮に惹起される変化についても検討を加えた。【方法】同意を得たボランティアより提供された血小板を実験に用いた。また同様に同意を得た患者より提供された子宮内膜切片および子宮内膜上皮細胞を実験に供した。S1P, LPA, SDF-1 α の受容体の発現を RT-PCR, Western blotting, 免疫組織染色により確認した。S1P, LPA, SDF-1 α が子宮内膜上皮細胞の遊走能に与える影響を Matrigel invasion assay により検討した。不死化子宮内膜上皮細胞と血小板の共培養で起こる変化を flow cytometry により検討した。【成績】子宮内膜上皮細胞には S1P, LPA, SDF-1 α の受容体が発現していた。LPA, SDF-1 α は不死化子宮内膜上皮細胞の遊走を促進し、S1P は抑制した。血小板との共培養により不死化子宮内膜上皮細胞表面のいくつかの接着因子に変化が認められた。【結論】月経時に子宮内膜間質で活性化した血小板は LPA, S1P, SDF-1 α といった分子を放出し、子宮内膜上皮細胞の表面分子を変化させ、子宮内膜上皮の再生機構を調節している可能性が示された。

P1-28-2 子宮内膜における Angiopoietin1, Angiopoietin2 および Tie2 遺伝子発現と臨床背景との関係

昭和大学

東 美和, 岩崎信爾, 小出馨子, 近藤哲郎, 奥田 剛, 関沢明彦, 岡井 崇

【目的】Angiopoietin1 (Ang1) とそのアンタゴニストとされる Angiopoietin2 (Ang2), それぞれ共通の受容体である Tie2 は血管構造維持に重要とされている。今回我々は、黄体期中期の子宮内膜におけるこれらの遺伝子の発現を調べ、臨床背景との関連性を検討した。【方法】平成 22 年 12 月から平成 23 年 8 月までに不妊外来で子宮内膜日付診を行った症例で、インフォームドコンセントが得られた 11 症例 (平均年齢: 38.2 ± 4.55 歳) の子宮内膜組織検体の一部を用いてリアルタイム PCR を行い、 β actin に対する相対量として Ang1, 2 および Tie2 の遺伝子発現量を測定した。さらに Ang1/Ang2 比, Ang1/Tie2 比および Ang2/Tie2 比を求め、これら値と患者年齢、基礎ホルモン値 (FSH, LH, エストラジオール (E)), 内膜採取時血中 E, プロゲステロン (P) 値、子宮内膜の厚さ (EM) との関係を検討した。なお本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。【成績】Ang1, Ang2, Tie2 の平均値はそれぞれ 0.282 ± 0.123 , 0.0786 ± 0.0381 , 0.415 ± 0.079 であった。また、Ang1/Ang2 の平均値は 4.46 ± 2.72 であった。年齢と Ang1, Ang2 および各種比との間に相関は認めなかった。しかし月経 3 日目 FSH 値と Tie2 値との間に強い負の相関 ($R = -0.887$, $P < 0.01$) を認めた。また EM 値は Ang1/Ang2 比との間に強い正の相関が認められた ($R = 0.812$, $P < 0.01$)。【結論】子宮内膜が厚い症例ほど Ang1 が Ang2 より強く発現していることが確認され、Ang1 が子宮内膜の増殖因子として関与していることが示唆された。また月経期の血中 FSH 値と Tie2 値との間に相関を認めたことより卵巣機能が Angiopoietin の系を介して子宮内膜の血管構造構築に関わっている可能性が示された。

P1-28-3 ヒト子宮内膜の血管内皮増殖因子 (VEGF) 発現調節における SERM およびプロゲステロンの関与について

関西医大

岡田英孝, 都築朋子, ちょう寿勇, 辻 祥子, 中嶋達也, 安田勝彦, 神崎秀陽

【目的】子宮内膜機能調節の要となるのは血管新生であり、血管内皮増殖因子 (VEGF) はその中心的な役割を担っている。性ステロイドホルモンの標的細胞であるヒト子宮内膜間質細胞 (ESC) を用いて、実地診療で使用されている選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) およびプロゲステロンによる VEGF 発現調節を解析した。【方法】本学倫理委員会の承認および患者同意のもとに ESC を分離培養した。SERM として水酸化タモキシフェン (OHT) とラロキシフェン (RLX), プロゲステロンとして MPA, プロゲステロン (P), ノルエチステロン (NET), レボノルゲストレル (LNG), ジエノゲスト (DNG) を添加培養し検討した。【成績】E は時間・濃度依存的に ESC の VEGF mRNA 発現およびその産生を誘導した ($p < 0.05$)。OHT (10^{-7} M) は VEGF 産生を有意に増加させたが、RLX (10^{-7} M) はその産生を誘導しなかった。E (10^{-8} M) による VEGF 誘導効果は、MPA の添加により顕著に減弱したが、P 受容体拮抗剤 RU486 の同時添加により回復した。プロゲステロン (P, MPA, NET, LNG, DNG; 10^{-7} M) による VEGF 抑制効果を、E 単独添加群と比較すると、それぞれ 64%, 27%, 26%, 20%, 55% と有意な減少を認めた ($p < 0.05$)。【結論】E と OHT およびプロゲステロンは、ESC における VEGF 産生能をそれぞれ促進あるいは抑制することにより、子宮内膜の血管新生に影響する可能性を示した。一方 RLX は VEGF 産生能を有さないことより、その子宮内膜作用における安全性を確認した。