

論 文 要 旨

Progestin-induced heart and neural crest derivatives expressed transcript 2 is associated with decidualization of human endometrial stromal cells.
(ヒト子宮内膜間質細胞でプロゲステロンにより誘導される HAND2 と脱落膜化との関連について)

関西医科大学産科学婦人科学講座
(指導：神崎 秀陽 教授)

神道 寿勇

【目的】 実験動物による最近の知見から、HAND2 は着床や子宮内膜間質細胞の分化（脱落膜化）に関与する転写因子として注目されているが、ヒト子宮内膜における役割は不明である。本研究では、培養ヒト子宮内膜間質細胞（ESC）を用いて、プロゲスチンによる脱落膜化過程における HAND2 の変化を、この過程で組織構築の変化にかかわる細胞外マトリックス fibulin-1（FBLN1）および脱落膜化の関連因子と共に検討した。

【方法】 良性疾患（子宮筋腫など）で子宮全摘術を施行した患者の同意と本学倫理委員会の承認のもとに子宮内膜組織を採取し ESC を分離した。エストロゲン (E_2)、酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) などのプロゲスチン、cAMP、デキサメタゾン添加培養し、HAND2 mRNA 発現および脱落膜化により誘導される FBLN1、prolactin (PRL) mRNA 発現を realtime PCR で比較検討した。siRNA 法にて HAND2 と FBLN1 の発現を抑制した ESC（3 日間培養）で、HAND2 と FBLN1 との相互作用を realtime PCR と Western blot 法で解析した。さらに、ESC の脱落膜化による形態変化を確認できる長期間（12 日間）培養で、その形態および脱落膜化の関連因子の発現についても検討した。

【結果】 MPA もしくは E_2 +MPA により HAND2 mRNA レベルは時間・濃度依存的に有意に上昇しており、この誘導が RU-486（プロゲステロン受容体 [PR] 拮抗薬）により抑制されるのを確認した。HAND2 発現は、治療薬として使用している種々のプロゲスチンで有意に上昇し、さらに MPA と cAMP の同時添加により相乗的に上昇したが、 E_2 、cAMP、デキサメタゾン単独添加培養では変化しなかった。脱落膜化過程における HAND2、FBLN1、PRL mRNA 発現はそれぞれ培養 1 日、3 日、12 日後に有意に増加しており、HAND2 は FBLN1 や PRL に先行して早期から誘導される転写因子であることが判明した。また HAND2 の発現を抑制した ESC では FBLN1 の低下を認めたが、FBLN1 の発現を抑制した ESC では HAND2 に変化を認めなかった。ESC は E_2 +MPA 添加による 12 日間培養により、紡錘形から類円形に形態変化を認めたが、HAND の発現を抑制した ESC ではその変化を認めなかった。脱落膜化の関連因子である FBLN1、PRL、tissue inhibitor

of metalloproteinase 3 (TIMP3)、interleukin-15 (IL-15)、forkhead box O1A (FOXO1A) は HAND2 発現の抑制により有意に減少したが、dickkopf-1、serum glucocorticoid kinase 1、insulin-like growth factor-binding protein 5 には変化を認めなかった。

【まとめ】 ヒト ESC でプロゲステロンは HAND2 mRNA レベルを時間・濃度依存的に上昇させ、この効果は RU-486 により消失することより、HAND2 は PR を介して発現が促進される転写因子であることが明らかとなった。プロゲステロンにより早期から誘導される HAND2 は、脱落膜化の関連因子である FBLN1、PRL、TIMP3、IL-15、FOXO1A の発現調節のみならず、その細胞形態の調節機構にも関与し、脱落膜化過程で要となる因子であることを明らかとした。胚着床ならびに以後の妊娠維持には、子宮内膜の適切な脱落膜化が必須の作用であり、本研究により見出した新知見は、将来の生殖医療の発展に大きく寄与すると考える。