

# 不妊治療に新たな戦略の可能性

## 妊娠の成立・継続に甲状腺ホルモンが必須であることを証明

### 【本件のポイント】

- 子宮内膜の分化に甲状腺ホルモンが必須であることを発見
- 妊娠の成立＝子宮内膜の分化の分子メカニズムを解明
- 原因不明の不妊に悩む患者さんに、新治療戦略の可能性

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）産科学・婦人科学講座（主任教授・岡田英孝）小林真以子大学院生と岡田教授らの研究チームは、同大学附属生命医学研究所侵襲反応制御部門廣田喜一学長特命教授、国立大学法人広島大学（広島県東広島市 学長・越智光夫）大学院統合生命科学研究科坊農秀雅特任教授らとの共同研究で、臨床的には既に多くのエビデンスを得ている不妊症患者への甲状腺ホルモン治療の有用性について、ヒト子宮内膜を用いた実験系脱落膜化<sup>\*1</sup>における甲状腺ホルモンの影響を、初めて *in vitro*<sup>\*2</sup> で示しました（詳細は別添資料をご参照ください）。

本研究では、患者の摘出子宮から得られた初代培養細胞を用い、ヒト子宮内膜間細胞にエストラジオール（E<sub>2</sub>）および酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を添加して最大12日間培養。脱落膜化を誘導すると同時に各種濃度の甲状腺ホルモンを添加し、機能発現に及ぼす影響を評価しました。その結果、ヒト子宮内膜の脱落膜化において、甲状腺ホルモンが促進的に作用することが示されました。また、これらの培養細胞についてRNA-Seq<sup>\*3</sup>解析を行い、脱落膜化に伴って機能発現が大きく変化するという、新たな事実を発見しました。本研究で得られた知見は、甲状腺機能異常を伴う不妊症患者にとって、最適化医療を提供するための研究基盤となることが期待されます。なお、本研究成果は、米国医学雑誌「Endocrinology (IF: 3.80)」に2020年4月3日（金）付で掲載され、第19回日本生殖工学会学術講演会において優秀発表賞、第62回日本甲状腺学術集会において若手奨励賞（YIA）に選出されました。

### ■ 書誌情報

掲 載 誌	Endocrinology (June 2020,161(6):1-16)
論文タイトル	Thyroid hormone facilitates <i>in vitro</i> decidualization of human endometrial stromal cells via thyroid hormone receptors
筆 者	Maiko Kakita-Kobayashi, <sup>1,*</sup> Hiromi Murata, <sup>1</sup> Akemi Nishigaki, <sup>1</sup> Yoshiko Hashimoto, <sup>1</sup> Shinnosuke Komiya, <sup>1</sup> Hiroaki Tsubokura, <sup>1</sup> Takeharu Kido, <sup>1</sup> Naoko Kida, <sup>1</sup> Tomoko Tsuzuki-Nakao, <sup>1</sup> Yoshiyuki Matsuo, <sup>2</sup> Hidemasa Bono, <sup>3</sup> Kiichi Hirota, <sup>2</sup> and Hidetaka Okada <sup>1</sup> 1Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University, Hirakata, Japan; 2Department of Human Stress Response Science, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Hirakata, Japan; and 3Database Center for Life Science (DBCLS), Research Organization of Information and Systems(ROIS), Mishima, Japan *

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 別添資料

### <本研究の背景>

卵巣、子宮内膜、トロホブラスト<sup>※4</sup>には甲状腺ホルモン受容体が発現しており、排卵・受精・着床の妊娠過程において甲状腺ホルモンが深く関与していると考えられています。子宮内膜の脱落膜化とは、子宮内膜の構成成分である間質細胞の態と機能が変化し、着床とそれに続く胎盤形成、妊娠の維持に不可欠な細胞の分化のことです。また、その過程では様々な生理活性物質が生み出され、細胞間の相互作用が起こっています。また、脱落膜化には甲状腺ホルモンが重要な役割を果たしていると考えられていますが、詳しい分子メカニズムについては不明点が多く残されています。

一方、甲状腺疾患は特に妊娠出産が可能な年齢の女性に多くみられますが、甲状腺ホルモンが多く分泌される甲状腺中毒症よりも、分泌量が低下する甲状腺機能低下症において妊孕性(妊娠できる可能性)が低下すると報告されています。さらに、潜在性甲状腺機能低下症では排卵が維持されることが多いにも関わらず、受胎能の低下が見られます。

そこで本学産科学・婦人科学講座では、患者の摘出子宮から得られる初代培養細胞を用いて、脱落膜化における分子メカニズムの解明に挑んできました。

### <本研究の概要>

今回本学産科学・婦人科学講座は、自らが確立した方法を用いて分離培養したヒト子宮内膜間質細胞に、エストラジオール( $E_2$ )および酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を添加して最大12日間の培養を行い(以下「 $E_2+MPA$ 群」)、脱落膜化を誘導しました。同時に各種濃度の甲状腺ホルモンであるLevothyroxine(LT4)を添加し、脱落膜化における機能発現に及ぼす影響を評価しました。

脱落膜化の確認には、位相差顕微鏡による形態の変化観察や、Real-time RT-PCR法とELISA法を用いて、脱落膜化マーカーであるプロラクチン(PRL)およびインスリン様成長因子結合タンパク質1(IGFBP-1)の、定量的・時間依存的解析を行いました。

その結果、コントロール群と比較して $E_2+MPA$ 群でPRLおよびIGFBP-1のmRNA発現の増加を確認しました。さらに、 $E_2+MPA$ に加えて生体内に最も近いと考えられる濃度のLT4( $10^{-7}M$ )を添加すると、両mRNAの発現量は指数関数的に増加した他、ELISA法を用いた培養液中の蛋白質でも同様の結果を確認しました。

脱落膜化が誘導された $E_2+MPA$ 群と $E_2+MPA+LT4$ 群において、外観上も紡錘形から大型の類円形細胞への分化が誘導され、後者ではより顕著な変化を示しました。なお、脱落膜化の過程で各甲状腺ホルモン受容体(TR) $\alpha 1$ 、TR $\alpha 2$ 、TR $\beta 1$ のmRNA発現量に変化はなく、TR $\beta 2$ は局在自体を認めませんでした。

甲状腺ホルモンの代謝調節を担う脱ヨウ素酵素(DIO)のうち、脱ヨウ素酵素(DIO)3は脱落膜化に

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

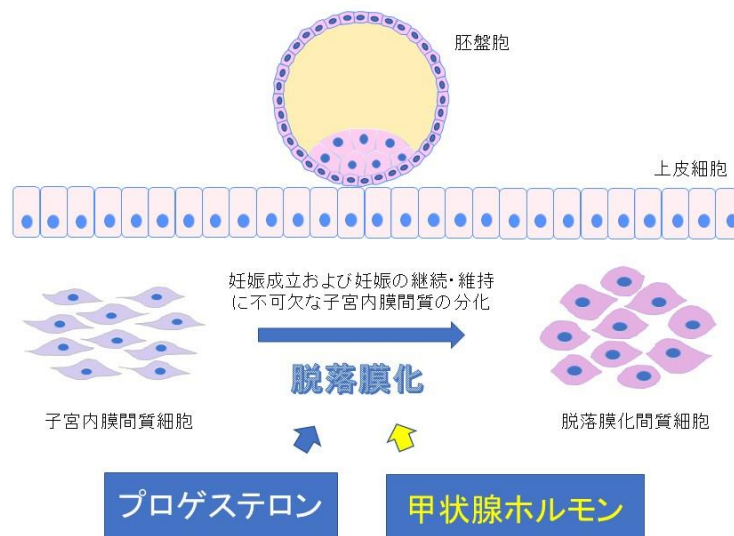
〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

において強く誘導され、E<sub>2</sub>+MPA 群に比較して E<sub>2</sub>+MPA+LT4 群でその効果が明らかに認められました。一方で、DIO2 の発現は E<sub>2</sub>+MPA 群で減少し、E<sub>2</sub>+MPA+LT4 群でさらに減少しました。性ステロイドホルモン受容体のうち、エストロゲン受容体(ER)αおよび ERβ の発現量に変化はありませんでしたが、プロゲステロン受容体(PR)-A は E<sub>2</sub>+MPA 群で発現が増加し、E<sub>2</sub>+MPA+LT4 群でさらに有意な増加を示しました。PR-B でも同様の傾向を認めました。

siRNA を用いた TRα および TRβ の遺伝子ノックダウンを行うと、LT4 添加による PR-A の mRNA 発現増加作用は消失し、さらに PRL および IGFBP-1 の mRNA 増加発現作用も消失しました。



### <本研究の意義>

従来臨床的に分かっていた“着床期子宮内膜における甲状腺ホルモンの重要性”を科学的・客観的に証明しただけでなく、その分子メカニズムを解明した点、及び子宮内膜の脱着膜化＝妊娠の成立・維持・継続に甲状腺ホルモンが必須であることを *in vitro* で示した点、不妊症の原因に甲状腺ホルモンが関与している可能性が示した点、などに意義を見出すことができると考えています。

### <今後の展開>

今回の研究で、妊娠の成立・維持に甲状腺ホルモンが重要な働きを担っていることが分かりました。このことから、甲状腺疾患を伴っている方など従来型の不妊治療で思うような成果を得られなかった方々に対して、最適化医療を提供することができるようになることを期待しています。

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、  
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

2020年7月21日

No. 00140

**PRESS RELEASE**



<研究チーム>

学校法人関西医科大学 産科学・婦人科学講座  
大学院生：小林 真以子

学校法人関西医科大学 産科学・婦人科学講座  
教授：岡田 英孝

学校法人関西医科大学 生命医学研究所侵襲反応制御部門  
学長特命教授：廣田 喜一

広島大学大学院統合生命科学研究科  
特任教授：坊農 秀雅

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

## 用語解説

### 1. 脱落膜化

子宮内膜の構成成分である間質細胞が形態学および機能的に変化し、着床とそれに続く胎盤形成や妊娠の維持に不可欠な細胞の分化のことです。

### 2. in vitro

試験管や培養器などの中でヒトや動物の組織を用いて、体内と同様の環境を人工的に作り、薬物の反応を検出する試験のことを指します。

### 3. RNA-Seq (RNA シーケンス)

大量の配列データが得られる次世代シーケンサーを利用して、遺伝子発現解析における様々な目的に対応する手法です。

### 4. トロホブラスト

妊娠中に子宮内の胎盤をつくる絨毛（じゅうもう）細胞。（栄養膜細胞とも呼ぶ）

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp