

論文内容要旨

論文題目

子宮内膜間質細胞への小胞体ストレス負荷が
その後の脱落膜化と胚受容能に与える影響

責任講座： 産科婦人科学 講座
氏名： 伊藤 友理

【内容要旨】 (1,200 字以内)

【背景】 脱落膜化とは子宮内膜が妊娠に伴い形態的、機能的に変化することであり、着床や妊娠の維持に重要である。脱落膜化したヒト子宮内膜間質細胞 (human endometrial stromal cells; HESCs) では生理的に軽度の小胞体ストレス (endoplasmic reticulum stress; ERS) が発生し、着床と妊娠の維持に寄与する。一方、脱落膜化前にも HESCs では、卵巣ホルモンにより ERS が制御されている。しかし、その制御が脱落膜化および着床や妊娠に影響するかどうかは不明である。本研究では、脱落膜化前の HESCs における ERS 調節が脱落膜化へ与える影響を解明することを目的とし、脱落膜化前の HESCs へ ERS を負荷したときに、脱落膜化後の HESCs の機能がどのように変化するか検討した。

【方法】 良性子宮疾患のために摘出した子宮から HESCs を採取し、初代培養した。HESCs を ERS 誘導薬の Thapsigargin (Tg) で処理し、*in vitro* で ERS を誘導した後、Tg を添加せずに脱落膜化刺激を行い、細胞の形態学的変化、細胞生存率、脱落膜化マーカーの発現を調べた。上記のように処理した脱落膜化 HESCs を BeWo 細胞 (絨毛栄養膜細胞) の cell line から形成したスフェロイドと共培養し (*in vitro* 胚移植モデル)、絨毛細胞の浸潤受容能を調べた。ERS を負荷した HESCs で変化する遺伝子を同定するために mRNA シークエンシングを行った。

【結果】 高濃度の Tg で処理した HESCs は細胞の萎縮、細胞生存率の低下、脱落膜化マーカーの低下を示した。しかし、低濃度の Tg で処理した HESCs は、コントロールと同様の形態学的変化と細胞生存率を示し、脱落膜化マーカーが増加する傾向を示した。共培養実験では、低濃度 (100 pg/ml) の Tg 処理で、脱落膜化 HESCs への絨毛細胞スフェロイドの浸潤面積が増加した。しかし、低濃度の Tg 処理と同時に inositol-requiring enzyme 1 (IRE1) 阻害剤を加えると、Tg 単剤での処理と比較して、絨毛細胞スフェロイドの浸潤面積が有意に減少した。mRNA シークエンシングでは、HESCs における軽度の ERS 負荷と phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT 経路との関連が示唆された。HESCs を低濃度 (100 pg/ml) の Tg で処理すると、ウエスタンブロッティングでリン酸化 AKT (pAKT) 蛋白の発現が低下した。しかし、低濃度の Tg 処理と同時に IRE1 阻害剤を加えると、pAKT の発現は低下しなかった。

【結果】 脱落膜化前の HESCs に対する軽度の ERS 負荷が、IRE1 経路を介して PI3K-AKT シグナルを抑制し、脱落膜化後の HESCs の機能、特に胚受容能を上昇させる可能性が示唆された。

令和 7 年 1 月 6 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：伊藤 友理

論文題目：子宮内膜間質細胞への小胞体ストレス負荷がその後の脱落膜化と
胚受容能に与える影響

審査委員：主審査委員 浅尾 裕信

副審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 上野 義之



審査終了日：令和 6 年 12 月 18 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

子宮内膜の間質細胞は胚の着床や妊娠の継続のために周期的に脱落膜へと変化する。その機能は卵巣ホルモンにより制御されているが、その際軽度の小胞体ストレスが加わることが必要である。しかし、間質細胞が脱落膜へ変化する前の段階で小胞体ストレスが加わることが、その後の脱落膜としての機能にどのような影響を与えるのかは不明である。

申請者は良性疾患のために手術で摘出された子宮から間質細胞を採取し初代培養を行い、タブシガルギンにより小胞体ストレスを加えることでその後の脱落膜機能を解析し以下の結果を得た。

強い小胞体ストレスは間質細胞にダメージを与えてしまうが、適度な小胞体ストレスは間質細胞の脱落膜化を促進し、絨毛細胞スフェロイドとの共培養で絨毛細胞の浸潤を促進することを発見した。さらに小胞体ストレスの下流経路として、IRE1 経路が間質細胞の脱落膜化へ関与していることを明らかにした。

良性疾患で子宮を摘出するケースはそれほど多くなく、また高齢のケースが多く、間質細胞の初代培養が難しいことから、実験を同一条件で繰り返すことが難しい部分もあった。また、*in vitro* での研究であるため、*in vivo* での各種ホルモンの影響などを考慮することができなかった点なども指摘されたが、小胞体ストレスにより脱落膜化を適切に誘導することで、胚の着床や妊娠継続の改善など新たな治療法の開発に向けた研究となることが期待された。

学位審査会では研究方法の詳細な記述、データの提示方法や追加すべきデータやデータの解釈について指摘された部分があったが、その後ほぼ適切に修正された。脱落膜化を理解する上で、貴重な基礎研究と考えられ、本学位論文審査委員会は本研究論文を博士（医学）の授与に値すると判定した。

(1, 200字以内)