

審査の結果の要旨

氏名 赤枝 俊

本研究は着床時の子宮内膜上皮の細胞増殖・細胞停止の調整と胚受容能を研究するにあたり、着床期の子宮内膜上皮に発現している細胞増殖抑制因子である網膜芽細胞腫タンパク (RB) に着目した。また、プロゲステロン (P4) による着床期の子宮内膜上皮の調節や着床期の子宮内膜上皮が消失する機構に関する解析を行った。

- 1、子宮特異的 RB ノックアウトマウス (Rb1uKO) は不妊症であり着床期に子宮内膜上皮が消失しない着床不全モデルマウスであった。コントロールマウス (Rb1Control) では着床期の子宮内膜上皮の細胞停止が起こるが、Rb1uKO では細胞停止が起こらず P4 を着床期に投与することで内膜上皮の細胞停止と着床不全の改善を認めた。
- 2、P4 を投与した Rb1uKO では P4 投与していない Rb1uKO と比較して着床期の子宮内膜上皮で CDKN1a、CDKN2c などの細胞周期抑制因子の発現が増強しており、RB 因子の代わりに別の細胞周期抑制因子が働くことで、子宮内膜上皮の細胞停止が起こると考えられた。P4 が着床期に種々の細胞周期調節因子に作用することが明らかとなった。
- 3、Rb1Control の着床部位では電子顕微鏡でトロホブラストにより子宮内膜上皮細胞が貪食されている像を認めた。Rb1Control の着床部位では貪食作用のメディエーターとなる MFG-E8 の発現を認めたが、Rb1uKO では MFG-E8 の発現は認めなかった。トロホブラストによる子宮内膜上皮細胞の貪食が着床の重要な機構であると考えられた。
- 4、着床部位で子宮内膜上皮細胞が貪食されるメカニズムとして、子宮内膜上皮細胞でプログラム細胞死の 1 つである Necroptosis が起きている可能性を認めた。Rb1Control では着床部位で Necroptosis のメディエーターであるリン酸化 RIP3 の発現を認め、また着床期の子宮内膜上皮細胞の細胞免疫染色で Necroptosis の実行因子であるリン酸化 MLKL の発現を認めた。着床不全である、Rb1uKO では Necroptosis に関連する分子の発現は認めなかったが、P4 補充した Rb1uKO の子宮内膜上皮細胞では Necroptosis に関連する分子の発現を認めた。
- 5、細胞停止したマウス子宮内膜上皮細胞では TNF α 受容体 type2 の mRNA の発現が増加していた。胚からの TNF α 刺激に対する子宮内膜上皮細胞の TNF 受容体の増加による感受性増加と Necroptosis の誘起が着床の重要なメカニズムと考えられた。

以上より、本研究は今まで明らかにされていなかった、着床期の胚受容能として子宮内
膜上皮細胞の細胞停止とその後の子宮内膜上皮の消失する機構を解明した。RB 因子が着
床期の子宮内膜細胞の細胞周期を調節しているが、P4 により種々の細胞周期の調節因子が
調整されていることを示した。また、着床部位においてプログラム細胞死である
Necroptosis が誘発され、トロホブラストによる貪食作用が関わっている事を示唆する重
要な研究である。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。