

審査の結果の要旨

氏名 松尾 光徳

本研究は、着床における黄体ホルモンの役割を明らかにすることを目的として、黄体ホルモンによる着床阻害作用に焦点をあてマウスモデルを用いた検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 野生型マウスを用いて雌雄を交配させ、雌マウスに対し黄体ホルモン製剤を排卵・受精が成立したタイミングであるday1から着床前のタイミングであるday4まで、黄体ホルモン製剤としてレボノルゲストレル (levonorgestrel, LNG) を連日投与し、着床のタイミングであるday5に着床の有無を確認したところ、低用量投与では着床部位が確認されたのに対して、高用量投与では着床部位を認めなかった。着床前のLNG投与は着床を阻害することが示された。
2. 高用量のLNG投与による着床前のday4午前の子宮・胚における影響を確認したが、LNGは胚の卵管から子宮への移送や着床前の胚発育への影響は及ぼさないと考えられた。また、着床前の子宮内膜の上皮と間質の増殖能の変化である、proliferation-differentiation switching (PDS) にも異常を認めなかった。着床前子宮のホルモン応答性を調べるため、day4午前子宮のE<sub>2</sub>応答遺伝子およびP<sub>4</sub>応答遺伝子の発現をqPCRにより評価し、LNG投与は子宮上皮における黄体ホルモン応答を増強していることが示された。
3. 着床直前であるday4午後の子宮を用いて胚接着の必須因子である leukemia inhibitory factor (LIF) の発現をqPCRおよびin situ hybridizationで検討したが、LNG投与により、子宮腺上皮からのLIF発現が減弱し着床阻害が起きている可能性が示唆された。LIF低下がLNG投与による着床阻害の原因になっているかどうかを評価するために、LNG投与群に対して、Recombinant LIFを投与したところ着床阻害を救済できることが明らかになり、LIFの分泌低下がLNG投与による着床阻害の直接的な原因であることが示唆された。また、LIFはエストロゲン(E<sub>2</sub>)によって誘導される因子であるため、LNG投与群に対して、E<sub>2</sub>をday4午前にしたところ、LNG投与による着床阻害はE<sub>2</sub>投与で救済でき、それはLIFの誘導による効果であることが推測された。
4. LNG以外の黄体ホルモン製剤でも着床阻害効果がみられるかどうかを検討するため天然型プロゲステロン (P<sub>4</sub>) をday1～day4に投与し、day5に着床を評価したところ、高用量の黄体ホルモン投与による着床阻害が確認された。day4午後のLIF発現をqPCRで評価

したところ、P<sub>4</sub>投与による発現低下が認められた。さらにP<sub>4</sub>投与群では子宮のリン酸化STAT3発現が低下しており、LIF発現低下を反映している結果と考えられた。P<sub>4</sub>投与群に対して、Recombinant LIFをday4に投与し、day5午前に着床を評価したところ、P<sub>4</sub>投与による着床阻害をRecombinant LIF投与で救済できることが明らかになり、LIFの分泌低下がP<sub>4</sub>投与による着床阻害の直接的な原因であることが示唆された。

避妊を目的とした黄体ホルモンの投与はその排卵抑制効果が主なものであるとされ、着床阻害効果に関しては関与が推測されるものの明示されていなかった。本研究は黄体ホルモン製剤による避妊のメカニズムとして「LIF分泌抑制による着床阻害作用」があることを明らかにしている。また今後、不妊治療における着床率改善のための黄体ホルモン製剤の至適投与量の解明といったテーマにも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。