

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 宮内 彰人

本研究は子宮内膜の増殖・分化や妊卵の着床過程において重要な役割を演じていると考えられる上皮成長因子(EGF;epidermal growth factor)の作用の一端を明らかにするために、ヒト子宮内膜細胞培養系を用いて、線溶系因子の産生に対する性ステロイドホルモンおよび EGF の影響の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト子宮内膜培養細胞の t-PA(tissue-type plasminogen activator)、u-PA(urokinase-type PA)、および PAI-1(PA inhibitor-1)分泌に及ぼす各種ステロイドホルモンの影響を検討した結果、プロゲステロン添加により t-PA 分泌が有意に増加し、u-PA 分泌は有意に減少した。PAI-1 の総分泌量はプロゲステロン添加により約 4 倍に増加し、PA と結合していない遊離の PAI-1 が有意に増加した。これは、in vivo で見られるヒト子宮内膜の分泌期における PA 活性の低下と合致する結果である。エストラジオールは単独、あるいはプロゲステロンとの同時添加においても t-PA、u-PA、PAI-1 分泌に影響を与えなかった。テストステロン、コーチゾールは PAI-1 分泌を増加させたが、その効果はプロゲステロンよりも軽度であった。
2. ヒト子宮内膜培養細胞の t-PA、u-PA、PAI-1 分泌に及ぼす EGF の影響を検討した結果、EGF 添加により t-PA、u-PA、PAI-1 分泌の有意な増加を認めた。、basic fibroblast growth factor(bFGF)と interleukin(IL)-1 β は t-PA 及び u-PA 分泌に影響せず、PAI-1 分泌を促進したが、その効果は EGF と比較して軽度であった。

3. ヒト子宮内膜培養細胞において、プロゲステロンと EGF は単独で t-PA 分泌を増加させたが、同時添加により t-PA 分泌は相乗的に増加した。プロゲステロンは u-PA 分泌を抑制し、EGF は u-PA 分泌を促進したが、同時添加によりその作用は相殺され、u-PA 分泌量はコントロール群とほぼ同様であった。PAI-1 分泌はプロゲステロン及び EGF 添加により促進されたが、促進効果はプロゲステロンの方が大きかった。プロゲステロンと EGF の同時添加により、PAI-1 分泌は相加的に増加した。
4. ヒト子宮内膜間質細胞培養系を用いて、プロゲステロン処理による脱落膜化過程における線溶系の変化を検討した結果、PAI-1 分泌はプロゲステロン処理 1 日目にプロゲステロン無添加群の約 6 倍と促進され、その後も分泌亢進状態が維持された。プロゲステロン処理により脱落膜化が誘導されると u-PA 分泌は測定感度以下に抑制されるが、EGF 添加により十分量の u-PA 分泌が認められるようになった。一方、PAI-1 分泌は EGF 添加によりさらに分泌が亢進し、u-PA 分泌が誘導されるにも関わらず、非結合型の PAI-1 も増量した。着床期の子宮内膜において、EGF による線溶系の調節が行われており、トロホブラストの浸潤の制御に関与している可能性が示された。

以上、本論文は EGF が単独またはプロゲステロンとの組み合わせにより、培養ヒト子宮内膜細胞において線溶系因子の産生を調節していることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった着床における EGF の役割や着床周辺期の子宮内膜の生理の解明に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。