

京都大学	博士（医学）	氏名	寒河江 悠介
論文題目	Versican provides the provisional matrix for uterine spiral artery dilation and fetal growth. (バーシカンが子宮らせん動脈拡張と胎児発育のための仮設マトリックスを構成する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>妊娠の成立において、子宮内膜は胚を受け入れるための重要な組織である。子宮内膜の異常は、着床不全、反復流産、早期発症の妊娠高血圧、重症胎児発育不全 (FGR)、前期破水、子宮内胎児死亡、胎盤早期剥離などの不良な妊娠転帰につながる。子宮内膜の受容性にはホルモン、転写因子、生化学的因子、免疫細胞が関与しているが、コラーゲン、ヒアルロン酸、プロテオグリカンなどにより構成される子宮内膜間質の細胞外マトリックス (ECM) は、これらの因子に適した環境を構成する可能性がある。</p> <p>京都大学大学院医学研究科 (婦人科学産科学) 生殖医学研究室では、ヒト子宮内膜におけるバーシカンの発現が卵巣ステロイドによって制御されていること、黄体期に子宮内膜上皮から分泌されるバーシカンが胚の着床を促進することを明らかにしている。バーシカンはコンドロイチン硫酸プロテオグリカンで、ECM の動的な変化を可能にする仮設マトリックスの形成に重要な役割を果たし、器官形成時や炎症性疾患、癌などの病態において、移動・浸潤・増殖・アポトーシスなどの細胞プロセスを制御する。これまで、妊娠中のバーシカンの役割については明らかではなかった。そこで、本研究では妊娠中に脱落膜へと変化する子宮内膜間質におけるバーシカンの分布と機能について検討した。</p> <p>まず、ヒトおよびマウスの妊娠子宮や胎盤の標本を用いて、免疫染色を行った。ヒトとマウスの子宮内膜間質ではダイナミックに発現が変化し、その分布は両種で類似していた。特に、マウスではバーシカンは mesometrium 側に多く存在し、胎盤形成への関与が示唆された。</p> <p>次に、<i>Pgr-Cre</i> マウスおよび <i>Vcan</i>-floxed マウスを用いて、子宮特異的バーシカン欠失マウス (uKO マウス) を作成し、野生型のオスと交配してその妊娠予後を調べた。妊娠末期の uKO マウスでは母体高血圧および FGR を認めた。これらの原因を探索するために、妊娠中期の uKO マウスの胎盤組織を詳細に検討し、胎児を栄養する子宮らせん動脈の拡張が有意に制限されていることを見出した。そこで、らせん動脈拡張の過程に重要とされている natural killer (NK) 細胞について、蛍光免疫染色を行った。妊娠初期の NK 細胞はバーシカンの豊富な領域に存在した。一方で、uKO マウスでは同領域に NK 細胞の発現が著明に減少していた。また、フローサイトメトリーでは、uKO マウスでは妊娠初期から中期の脱落膜で NK 細胞、特に tissue resident NK (trNK) 細胞が有意に少なかった。さらに妊娠初期の trNK 細胞の細胞周期についてフローサイトメトリーで検討し、増殖が制限されていることを見出した。</p> <p>最後に、妊娠初期の着床部を用いて比較トランスクリプトーム解析を行った。uKO マウスでは脱落膜化のマーカ―遺伝子である <i>Igf1bp</i> および <i>Prl</i> が有意に低下していた。また、<i>Nfil3</i>, <i>KitL</i>, and <i>Pgf</i> などの trNK 細胞の調節に関わる遺伝子セットの発現がコントロールと uKO マウスで明瞭に異なっていた。</p> <p>以上の結果から、子宮内膜間質のバーシカンは胎盤形成における仮設マトリックスを構成する分子として、NK 細胞の増殖に寄与し、らせん動脈の拡張を促進し、正常な胎盤形成と胎児の成長に寄与していると考えられる。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>バーシカンは仮設マトリックスを形成し、移動・浸潤・増殖・アポトーシスなどを制御する分子で、卵巣ホルモンの調節を受けて子宮内膜に発現しているため、妊娠における子宮内膜間質のバーシカンの役割を解明することとした。</p> <p>子宮特異的バーシカン欠失マウス (uKO マウス) の妊娠予後を調べた結果、妊娠末期 (day18) に母体高血圧および胎児発育遅延を認め、妊娠中期 (day14) には胎児を栄養する子宮らせん動脈の拡張不全を認めた。妊娠初期 (day6-10) の解析から、これらはらせん動脈の拡張に必要な子宮 NK 細胞、特に tissue resident NK (trNK) 細胞の増殖不良が原因と考えられた。uKO マウスはバーシカイン (生理活性を持つバーシカンの分解産物) も欠損するため、バーシカインが産生されない V1R マウスで trNK 細胞数を検討したところ、バーシカインではなくバーシカンが trNK 細胞の増殖に寄与することがわかった。さらに妊娠初期の着床部を用いた比較トランスクリプトーム解析では、uKO マウスにおける脱落膜化マーカ―遺伝子の有意な低下と NK 細胞に関わる遺伝子セットの発現の異常を認めた。</p> <p>以上の研究は、バーシカンが形成する細胞外マトリックスが、NK 細胞の増加とらせん動脈の拡張に寄与し、正常な妊娠経過において重要な役割を担っているという新たな視点を提供した。今後の妊娠のメカニズム解明に寄与する可能性がある。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 6 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
