

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Characteristic impairment of progesterone response in cultured cervical fibroblasts obtained from patients with refractory cervical insufficiency

難治性子宮頸管無力症患者より樹立した子宮頸部線維芽細胞培養系における
プロゲステロン応答の特徴的な障害

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
大学院生 杉田 洋佑

Scientific Reports 第13巻 (2023年7月)掲載

DOI: 10.1038/s41598-023-37732-7

子宮頸管無力症は早産の主要な原因の一つであり、妊娠中期における早期子宮頸管熟化と胎胞膨隆に続く流早産の反復を特徴とするが、その発症機序は明らかになっていない。一方、子宮頸部において、プロゲステロン受容体(PR)を持つ線維芽細胞を中心としたプロゲステロン(P4)シグナルは妊娠維持に必須であることが知られているが、子宮頸管無力症におけるP4応答に焦点を当てた研究はない。

申請者らは経腹的子宮峡部頸管縫縮術(TAC)後の帝王切開時にサンプリングした組織より子宮頸部線維芽細胞(UCFs)初代培養系を樹立し、P4への応答を未熟化妊娠子宮頸管由来の細胞と比較することで子宮頸管無力症患者における子宮頸管熟化とP4応答との関連を検討した。

方法は、TAC後の子宮頸管無力症患者(n=3)およびコントロール群として子宮頸管未熟化の妊婦(n=3)から、妊娠36週以降の予定帝王切開時に子宮頸部組織を少量採取し、UCFs培養系を確立した。それぞれのUCFsをP4(1.0 μmol/L)の添加もしくは非添加で6時間培養し、培養細胞から抽出したmRNAをRNAシーケンスとリアルタイムPCRで遺伝子発現の変動を比較解析した。さらにPRの発現についてリアルタイムPCR、ウエスタンブロッティング、細胞免疫染色で比較した。また、P4添加もしくは非添加でのLPS(2.0 μmol/L)刺激に対する炎症抑制効果を比較した。

RNAシーケンスにおいて、コントロール群ではP4添加による共通した遺伝子発現応答が見られたが、子宮頸管無力症ではP4応答が消失していた。また、プロゲステロン応答遺伝子に絞ったリアルタイムPCRの結果でも同様に子宮頸管無力症でP4応答消失が見られた。PRの検討では、子宮頸管無力症においてPRの発現が著しく低下していた。さらに、コントロール群ではLPS刺激によるIL1b、IL6、PTGS2の増強に対してプロゲステロン添加による抑制効果が確認されたが、子宮頸管無力症ではP4添加による炎症抑制効果が消失して

いた。

以上より、子宮頸管無力症における子宮頸管熟化は、受容体レベルでのプロゲステロンシグナル伝達の障害によって引き起こされることが示唆された。

第二次審査では、線維芽細胞以外の免疫細胞の関り、その他の臓器や時期による PR 発現の違い、コントロール群における PR 発現の弱い細胞の有無、サブタイプの可能性、今後の子宮頸管無力症診断法等の臨床展開等について質疑があり、いずれも的確に回答した。

本研究は、子宮頸管無力症におけるプロゲステロンシグナルについて検討した初めての報告であり、早産の分子メカニズム解明に新たな知見を与える結果を得たことから、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。