学内グラント　報告書

平成 28 年度　学内グラント報告書

ヒト子宮内膜における NSBP1 の着床メカニズムへの関与についての検討

研究代表者　木村　真智子　（医学部　大学病院　産科・婦人科）
研究分担者　梶原　健

緒　言

ヒトやげっ歯類において，トロホブラスト細胞が子宮内膜へと浸潤する際，着床部位の子宮内膜間質細胞がプロゲステロン依存的に特殊な分化を遂げる．分化した子宮内膜間質細胞は，妊娠初期は胚を取り囲むように存在し，胎盤が形成された後は胎盤と子宮筋層との間に存在する．この間質細胞は分娩時に胎盤に付着して娩出されることから脱落膜と呼ばれ，着床時の子宮内膜間質細胞の分化は脱落膜化と言う．脱落膜化は妊娠の成立において重要な過程であり，脱落膜化の異常は不妊だけでなく早産や妊娠高血圧症候群など妊娠中の様々な病態にも関与している[1-4]．

NSBP1はHMGNに属する構造的クロマチン因子の一種として多くの遺伝子の転写調節に関与する．HMGNはヌクレオソーム内に特異的に結合する唯一の非ヒストンタンパクであり，多くの遺伝子の転写調節に関与すると考えられている．生体内での機能の多くは未解明である．HMGN5であるNSBP1は，マウス初期胚の分化に重要であるとの報告[5]やマウス子宮内膜において脱落膜化に関与するとの報告[6]がなされている．

目　的

ヒト子宮内膜間質細胞における脱落膜化への影響について検討を行った．

方　法

当院IRB承認を得て，子宮筋腫の手術時に同意を得た正所性子宮内膜を採取し，子宮内膜間質細胞を分離・培養した．子宮内膜間質細胞はcAMP + MPA添加による脱落膜化刺激を行い，脱落膜化群と非脱落膜化群（control群）におけるNSBP1の発現をreal-time PCRおよび蛍光免疫染色にて検討した．また，NSBP1をsiRNAにて発現抑制させた後に脱落膜化刺激を行なった群と発現抑制を行わない脱落膜化群（control群）での脱落膜化マーカー（IGFBP1, PRL, WNT4）の発現量をreal-time PCRにて比較した．

また，我々は脱落膜化マーカーであるIGFBP-1を特異的に制御するmicro RNAであるmiR542-3pを同定しており，NSBP1をsiRNAにて発現抑制させた後のmiR542-3pの発現変化ならびにmiR542-3p過剰発現後のNSBP1の発現量の変化について検討を行った．

結　果

子宮内膜間質細胞の脱落膜化群はcontrol群と比較し，脱落膜化後早期（12時間後，24時間）にNSBP1発現は有意に低下した．NSBP1蛍光免疫染色では，脱落膜化群において発現が有意に低下していた．siRNAによるNSBP1発現抑制後の脱落膜化群ではcontrol群と比較しIGFBP1とPRL発現が有意に上昇した．miR542-3pの発現量は，NSBP1発現抑制により著明に低下した．また，miR542-3pを過剰発現させ，NSBP1の発現量の変化を検討したところ発現量に変化は認めなかった（data not shown）．

結　語

ヒト子宮内膜間質細胞において，脱落膜化早期にNSBPが発現低下することでmiR542-3p発現低下を介しヒト子宮内膜脱落膜化に関与することが示唆された．

参考文献

1) Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives, Semin Reprod Med 2007; 25: 445-53.
2) Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN et al. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. Hum Reprod Update 2010; 16: 415-31.
3) Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. Respir Physiol Neurobiol 2011; 178: 51-8.
4) Li DD, Zhao SY, Yang ZQ et al. Hmgn5 functions downstream of Hoxa10 to regulate uterine decidualization in mice. Cell Cycle 2016; 15: 2792-805.
5) Shirakawa H, Rochman M, Furusawa T et al. The nucleosomal binding protein NSBP1 is highly expressed in the placenta and modulates the expression of differentiation markers in placental Rcho-1 cells. J Cell

Biochem 2009; 106: 651-8.
6) Tochigi H, Kajihara T, Mizuno Y et al. Loss of miR-542-3p enhances IGFBP-1 expression in decidualizing human endometrial stromal cells. Sci Rep 2017; 7: 40001.

学会発表

1) 木村真智子，梶原健，水野由美，難波聡，瀬戸さち恵，岡垣竜吾，石原理．ヒト子宮内膜におけるNSBP1 の着床メカニズムへの関与についての検討．日本生殖医学会第 61 回学術集会，2016 年 11 月 3 日，横浜

© 2018 The Medical Society of Saitama Medical University