

〈5〉子宮内膜症における miRNA を介した脱落膜化機構の異常

Decidualization differentially regulate microRNA expression in eutopic and ectopic endometrial stromal cells

大分大学医学部産科婦人科学講座 甲斐 健太郎

【背景】 卵巣子宮内膜間質細胞にヒストン脱アセチル化阻害薬(HDACI)としてバルプロ酸(VPA)を添加し、無添加の卵巣子宮内膜間質細胞を対照とした cDNA マイクロアレイを行い、発現が亢進した 3 遺伝子 (MT1G、PPP2R2B、ABCB1) について検証した。しかし、RT-PCR の結果から、3 遺伝子とも正常子宮内膜間質細胞と卵巣子宮内膜間質細胞との間に有意な発現変動を認めず、VPA によるこの 3 遺伝子のアセチル化は、子宮内膜症特異的な現象ではないと判断した。そこで、申請者らは、近年、エピジェネティクス機構のひとつとして考えられるようになった miRNA に着眼した。

【目的】 Progesterin は、子宮内膜細胞の増殖抑制作用と子宮内膜の脱落化誘導能を有し、卵巣子宮内膜症性嚢胞患者に対する内分泌療法に用いられる。脱落膜化を制御するネットワーク経路は、mRNA や蛋白発現において解明されつつある。本研究の目的は、子宮内膜間質細胞における、マイクロ RNA(miRNA)を介した脱落膜化機構の分子メカニズムを解明することである。

【方法】 正常子宮内膜間質細胞および卵巣子宮内膜症性嚢胞間質細胞を分離・培養した。脱落膜化刺激として dibutyl cyclic-AMP と dienogest を添加し、12 日間培養した。miRNA microarray および gene expression microarray を用いて、脱落膜化正常子宮内膜間質細胞 (n=4) と脱落膜化卵巣子宮内膜症性嚢胞間質細胞 (n=4) の発現解析を行った。次に、Insulin-like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) と prolactin (PRL) を脱落膜化の指標として、Ingenuity pathway analysis を用いたネットワーク解析を行った。

【結果】 miR-30a-5p の発現増強が、脱落膜化正常子宮内膜間質細胞に認められた。一方、miR-210 の発現増強が、脱落膜化卵巣子宮内膜症性嚢胞間質細胞に認められた。また、miR-30a-5p の下流に Kruppel-like factor 9- IGFBP1 経路と Toll-like (TLR) 1/TLR2/MyD88-like homeodomain 1/Period circadian clock (PER) 2/PER3-PRL 経路が、miR-210 の下流に Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1-Growth hormone receptor-IGFBP1 経路と E2F transcription factor 3-Thymidine kinase 1-PRL 経路が抽出された。

【考察】 miR-30a-5p が正常子宮内膜間質細胞の脱落膜化を制御するが子宮内膜症間質細胞ではこの制御機構が欠落していること、miR-210 が子宮内膜症間質細胞の脱落膜化を制御することが明らかとなった。また、本研究によって、miRNA を介した脱落膜化調節機能の異常が子宮内膜症の病態形成に関与する可能性が示された。