

〈8〉 ヒト着床における子宮内膜上皮細胞の運動動態およびその分子機序の解明

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 内田 浩

ヒト着床における胚の陥入による子宮内膜上皮細胞層の破壊と再構築において、分子学的機序はまったく解明されていない。破壊と再構築の基盤として、想定される細胞死と細胞増殖による子宮内膜上皮細胞の数的変化による機序のほかに、遠心性・求心性の運動による子宮内膜上皮細胞の動的変化による機序を作業仮説として検討した。

ヒト子宮内膜上皮細胞株 Ishikawa と絨毛癌細胞株 JAR の spheroid を用いた内膜-胚モデルによる *in vitro* 着床アッセイを以て解析した。これまでに子宮内膜上皮細胞の運動能を亢進させる上皮間充織転換 (EMT) を惹起しようと明らかにした条件下 (卵巣ステロイドホルモン添加、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 [HDACI] 添加) において、以下の現象につき明らかにした。

- ①着床率 (接着率) を有意に上昇させる。
- ②子宮内膜上皮細胞の遠心性運動を間接的に反映する胚伸展面積速度 (単位時間あたりの胚の伸展) は有意に上昇する。
- ③胚陥入による上皮組織欠損部の子宮内膜上皮細胞の被覆速度には有意差を認めない。
- ④集団としての子宮内膜上皮細胞の運動能は亢進する (創傷治癒アッセイ)。
- ⑤EMT に特徴的な変化である E-cadherin の発現低下および N-cadherin の発現上昇 (cadherin switch) を認める。
- ⑥N-cadherin は特に細胞の運動局面に局在するという特徴的な発現パターンの変化を示す。
- ⑦N-cadherin の機能阻害抗体 FA-5 の添加によって①の現象には変化を及ぼさないものの、②・④・⑥を有意に抑制する。

以上から、ヒト着床において、卵巣ステロイドホルモンの制御下に、子宮内膜上皮細胞では EMT が惹起され、N-cadherin の発現・局在変化が亢進することで、細胞運動能が上昇し、胚の陥入に有利に陥入ルートを形成すべく遠心的に運動する可能性を明らかにした。

参考文献

1. Uchida, H *et. al.* Studies Using an *in Vitro* Model Show Evidence of Involvement of Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Endometrial Epithelial Cells in Human Embryo Implantation. *Journal of Biological Chemistry*, 287: 4441-4450, 2012.