

Identification of genes associated with endometrial cell ageing

河村, 英彦

<https://hdl.handle.net/2324/4475032>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名 : 河 村 英 彦

論 文 名 : Identification of genes associated with endometrial cell ageing
(子宮内膜の老化に關与する遺伝子群の同定)

区 分 : 甲

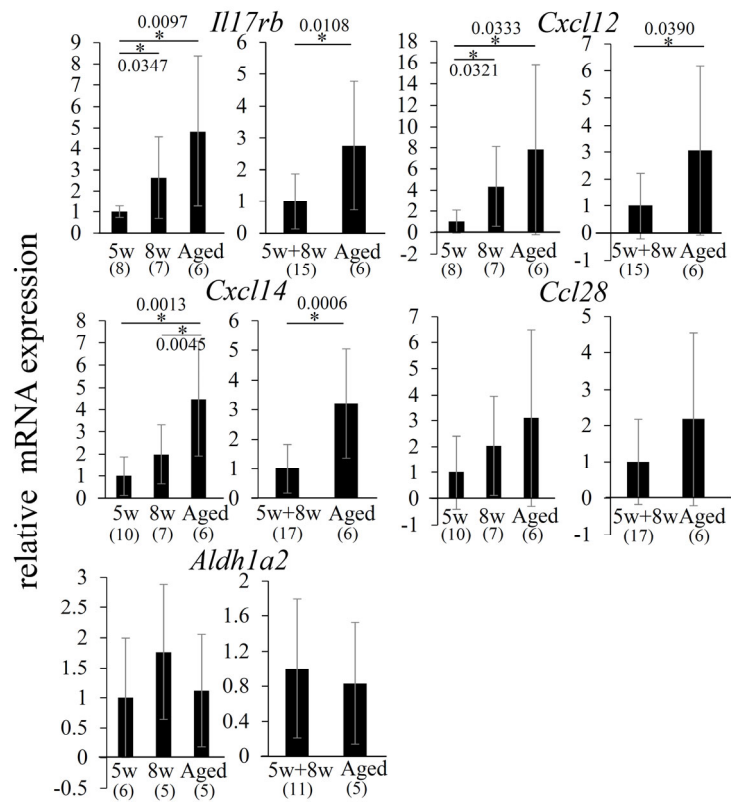
論 文 内 容 の 要 旨

子宮内膜の老化は繁殖の成功率に影響を及ぼす重要な因子であるが、その詳細なメカニズムは未だ明らかでない。この研究は、子宮内膜の加齢に伴う変化を網羅的に解析し、子宮老化のマーカーとなりうる候補遺伝子を同定することを目的とした。

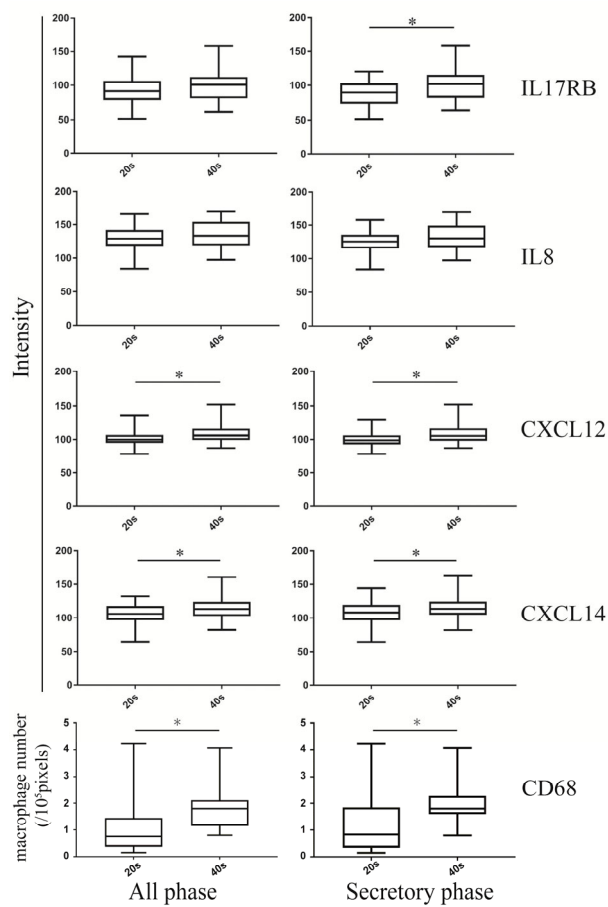
野生型マウス C57BL/6 由来の子宮から抽出した RNA を用いた 2 回の RNA シークエンスで子宮の遺伝子発現を網羅的に解析し、これにより抽出された発現変動遺伝子について real-time PCR 法による検証実験を行った。次に抽出された発現変動遺伝子の蛋白発現について、20 歳代および 40 歳代の初期子宮頸癌患者(それぞれ 10 例ずつ)から採取したヒト正常子宮内膜を用いた定量的な免疫組織化学染色による解析を行った。

5 週齢および 8 週齢から構成される若年マウスと 60 週齢以上の老齢マウス由来の total RNA を用いた RNA シークエンス、bioinformatics 解析から炎症および stemness に関する 5 遺伝子 (Il17rb、Cxcl12、Cxcl14、Ccl28、Aldh1a2) を抽出した。real-time PCR 法による検証実験で、Il17rb、Cxcl12、Cxcl14 の 3 遺伝子について有意な発現変動を認めた (図 1)。これらの遺伝子と IL17RB シグナル伝達経路の下流の分子である IL8、マクロファージのマーカーである CD68 のヒト子宮内膜における蛋白発現について解析した。分泌期内膜を有する症例での解析では、IL17RB、CXCL12 および CXCL14 の 3,3' ジアミノベンジジン (DAB) 染色輝度は、20 歳代に比し 40 歳代で有意に上昇していた。単位面積当たりの CD68 陽性細胞数 (マクロファージ数) も同様に 40 歳代で有意に上昇していた (マン・ホイットニーの U 検定) (図 2)。

本研究により、我々は子宮内膜老化のマーカーとなりうる候補遺伝子として IL17rb、Cxcl12 および Cxcl14 を同定した。今後はこれらの候補遺伝子の発現量の変化がもたらす子宮の機能的な変化について解析を進め、受精卵の着床と成長過程へ及ぼす影響について分析したい。また子宮内膜の機能不全が原因と考えられる不妊症患者における候補遺伝子の発現量を解析し、妊娠成立群と非成立群の間での有意差の有無について検討を行う。



< 図 1 > RNA シークエンスで抽出された発現変動遺伝子の mRNA 発現量



< 図 2 > 免疫組織化学染色画像の定量的解析