

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	菅 原 か な
論文審査担当者	主 査	産婦人科学	青 木 大 輔	
	病理学	岡 田 保 典	解剖学	相 磯 貞 和
	発生・分化生物学	須 田 年 生		
学力確認担当者：			審査委員長：岡田 保典	
			試問日：平成26年 7月 7日	

### (論文審査の要旨)

論文題名：Derivation of human decidua-like cells from amnion and menstrual blood  
(ヒト羊膜および月経血から樹立された間葉系幹細胞から脱落膜様細胞への分化誘導)

生殖補助医療においては、形態良好胚が得られても胚移植により妊娠に至らない反復着床不全を来す症例があり、その中に子宮内膜が菲薄化している症例が存在する。本研究では、こうした子宮内膜が原因となる着床不全を細胞医療により治療することを目指して、ヒト羊膜および月経血から樹立された間葉系幹細胞から脱落膜様細胞への分化誘導を試みた。その結果、これらの樹立間葉系幹細胞は、cAMP投与によって脱落膜化の特徴的な形態変化のみならず脱落膜化分子マーカーであるプロラクチン (prolactin: PRL) とインスリン様増殖因子結合タンパク質1 (insulin-like growth factor binding protein 1: IGFBP1) の発現増加を示し、子宮内膜間質細胞の性質である脱落膜化能をもつことを明らかにした。

審査では、脱落膜化を起こす刺激としてエストロゲンとプロゲステロン (E<sub>2</sub>+P<sub>4</sub>) またはcAMPを加えているが、両者の差違について質問された。E<sub>2</sub>+P<sub>4</sub>では核内受容体を介してホルモン応答エレメントを持つ遺伝子の転写が促進されるのに対し、cAMP投与ではプロテインキナーゼA経路を活性化することでその下流遺伝子の転写が促進されると回答された。それぞれの間葉系幹細胞におけるエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の発現について質問され、これに対しては定量PCR法により発現レベルに有意差がないことを確認していると回答された。羊膜由来間葉系幹細胞、月経血由来間葉系幹細胞、骨髄由来間葉系幹細胞の中で臨床応用の可能性が最も高い細胞はどれかとの質問がなされた。羊膜由来間葉系幹細胞では、PRLやIGFBP1のmRNAとタンパク質レベルでの発現が子宮内膜間質細胞に近いことに加えて、非侵襲的に得られることや免疫寛容が期待できる利点もあり、これらの幹細胞の中では最も期待されると回答された。間葉系幹細胞を子宮内に戻すことを想定すると、組織構築が必要ではないかと質問された。これに対しては、組織構築形成のために多層培養を行うことや腺細胞と間質細胞による共培養の検討が今後の課題であると回答された。実用化の具体的な方法に関する質問に対しては、細胞をシート上に培養し胚盤胞が接着してから、それらを一塊としてマウス子宮内に移植する方法を検討中であると回答された。最後に、臨床応用を目指す場合には、細胞の質だけでなく十分な細胞数が必要となることや、子宮内膜が菲薄化した症例での胎盤形成能に関する研究が必要であろうとの助言がなされた。

以上のように、本研究は今後さらに解明されるべき点を残しているものの、ヒト間葉系幹細胞より脱落膜化能を有する子宮内膜間質様細胞が誘導され、着床不全の治療に寄与できる可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。