

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	祝 井 麻 希
<b>主 論 文 題 名</b>				
Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function (子宮内膜上皮の膜タンパク質CD9は再配置・細胞外分泌によって子宮機能を制御する)				
<b>(内容の要旨)</b>				
<p>先行研究で、膜貫通型タンパク質CD9はあらゆる細胞で発現し、受精、特に配偶子融合において、卵側因子として必須であることが報告されている。また、CD9はエクソソームよりさらに微細な細胞外微粒子の構成因子として働き、卵の細胞膜からCD9を含む細胞外微粒子が放出され、精子頭部に作用することにより、精子と卵の融合を促進する。さらにマウスの子宮内腔液を用いた検証実験から、子宮内膜上皮細胞からもCD9を含む細胞外微粒子が放出され、出産後の子宮内膜再生に寄与することが報告されている。しかしながら、子宮内膜上皮細胞からCD9を含む細胞外微粒子が放出される詳細なメカニズムについては未だに解明されていない。そこで子宮内膜上皮細胞と子宮内腔液中のCD9の動態を解析することにより、CD9を含む細胞外微粒子の分泌のメカニズムを解明することを目的とした。</p> <p>マウス子宮内膜上皮細胞の性周期に伴うCD9の局在変化を検討したところ、発情期と発情間期では基底膜側にCD9が局在するのに対し、着床期では基底膜と対側の子宮内腔側に局在しており、性周期に応じたCD9の再配置が起こることが明らかとなった。さらに着床期のCD9の局在と胚の着床部位は一致していた。またマウス子宮内腔液中でのCD9の分泌量を、性周期別にイムノブロット法により解析したところ、全性周期を通じCD9の分泌を認めるものの、発情期のマウス子宮内腔液中で最も多くのCD9が検出された。また、子宮内膜上皮細胞におけるCD9含有量を性周期別に検証したところ、発情期で最も低下していた。以上の結果から、発情期に子宮内膜上皮細胞からCD9は分泌され、全性周期を通じて子宮内腔液中に含まれることで、子宮内膜上皮の機能維持に関わっていることが推測された。一方、マウス胚性幹細胞 (ES細胞) や月経血由来ヒトiPS細胞の培養上清ではCD9は検出感度以下であった。すなわち性周期に応じて子宮内膜上皮細胞から特異的にCD9が分泌されることが明らかとなった。またゲルろ過クロマトグラフィーを用いた検証により、ヒトの子宮内腔液中においてもCD9を含む細胞外微粒子が分泌されている可能性が強く示唆された。さらに、マウス子宮内膜上皮の透過型電子顕微鏡解析より、CD9遺伝子欠損型マウスから採取した子宮内膜上皮細胞では野生型と比較し、微絨毛が粗かつ短小化しており、また、子宮内膜上皮細胞内のミトコンドリア数が優位に減少していることが明らかとなった。</p> <p>これらの解析結果から、子宮内膜上皮細胞の膜タンパク質CD9の再配置と細胞外分泌が、子宮内膜上皮細胞の膜構造とミトコンドリア数に影響を及ぼし、さらに子宮内膜の再生により内膜機能を制御することが明らかとなった。今後、ヒトでの子宮内膜の再生と着床機構の解明に努めたい。これらの研究を通じて不妊症、特に着床不全の治療薬としての応用が可能であると考えている。</p>				