

Progesterone suppresses the genes associated with the induction of preterm labor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2013-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡部, 瞳 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001383

順天堂大学 博士(医学)

氏名 岡部 瞳

論文題名 Progesterone suppresses the genes associated with the induction of preterm labor
(IL-1 β 添加による早産誘導メカニズムの解明)

論文内容の要旨

【緒言】満期産において、prostaglandin (PG) F_{2 α} はヒト脱落膜の progesterone receptor (PR) を減少させ、結果的に“functional progesterone withdrawal”を惹起し陣痛発来のかっかけとなることが知られている。脱落膜ではオキシトシン受容体 (OTR), cyclooxygenase-2 (PTGS2) や PGF_{2 α} receptor (PTGFR) が発現しているが、ヒトでは唯一 PTGFR のみが妊娠後期にかけて発現が上昇する。

一方、早産に関しては、炎症性サイトカイン (IL-1 β) の脱落膜細胞の活性化による PTGFR や PTGS2 の発現増加の早産発生への関与が報告されており、また progesterone (P4) や IL-10 は、抗炎症作用によって妊娠維持に寄与すると報告されている。さらに近年 p53 欠損マウスを用いて脱落膜における senescence (細胞老化) の早産誘導への関与が報告され、senescence の妊娠への影響が注目を集めている。そこで、P4 による炎症関連遺伝子発現の変化を究明することを目的として、IL-1 β による脱落膜の PTGFR の発現への影響と、senescence への関与を検討した。

【方法】まず DNA マイクロアレイ解析法を用いて、IL-1 β 添加群と IL-1 β +P4 添加群でのヒト満期産脱落膜細胞の遺伝子発現の違いを検討した。次に上記実験の結果、発現が変化した遺伝子である PTGS-2, PTGFR, NF κ -B p65, IL-17, IL-8 の mRNA の発現を RT-PCR で、リン酸化 I κ -B α のタンパク質発現を Western blot 法で検討した。さらに、IL-1 β 添加による senescence の誘導を、脱落膜と正常内膜細胞を材料に Senescence associated β -galactosidase (SA- β -gal) 染色にて検討した。二群間の統計学的検定は Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差とした。

【結果】マイクロアレイ解析により、IL-1 β 添加群と IL-1 β +P4 添加群との間では、発現が上昇する遺伝子が異なることを確認した。IL-1 β 添加群では、PTGS-2 mRNA, PTGFR mRNA, NF κ -B p65 mRNA, IL-17 mRNA, IL-8 mRNA 発現はコントロール群に比べ増加した。一方、IL-1 β +P4 を添加した群では、これらの mRNA 発現は IL-1 β 添加単独に比べ有意に抑制されていた。リン酸化 I κ -BI κ -B α レベルは IL-1 β 添加で増加し、IL-1 β +P4 添加群では減少していた。また、コントロール群に比べ IL-1 β 添加群で SA- β -gal 陽性細胞の増加が認められた。p21 の発現は、IL-1 β 添加群では有意に高く、P4 の添加群では低下していた。

【結語】P4 添加により、脱落膜細胞における炎症関連遺伝子の発現が変化し、NF κ -B シグナル経路が抑制され抗炎症作用が活性化することが示唆された。また、ヒト脱落膜細胞の IL-1 β による活性化に伴い、細胞老化が誘導されている可能性が示唆された。