



TITLE:

Progesterone Enhances Macrophage  
Colony-Stimulating Factor(M-CSF)  
Production in Human Endometrial Stromal  
Cells in vitro( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Hatayama, Hiroshi

---

CITATION:

Hatayama, Hiroshi. Progesterone Enhances Macrophage Colony-Stimulating Factor(M-CSF) Production in Human Endometrial Stromal Cells in vitro. 京都大学, 1995, 博士(医学)

ISSUE DATE:

1995-03-23

URL:

<https://doi.org/10.11501/3099671>

RIGHT:

© The Endocrine Society

氏 名	はた 畑	やま 山	ひろし 博
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 1639 号		
学位授与の日付	平 成 7 年 3 月 23 日		
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当		
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻		
学位論文題目	Progesterone Enhances Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) Production in Human Endometrial Stromal Cells in vitro (子宮内膜間質細胞に於ける M-CSF 産生とその卵巣性ステロイドホルモンによる調節)		
論文調査委員	(主 査) 教 授 西 川 伸 一    教 授 塩 田 浩 平    教 授 森 崇 英		

### 論 文 内 容 の 要 旨

Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) は単球, マクロファージ系細胞の増殖, 分化に必須のサイトカインであるが, 同時に受精, 着床とその後の妊娠の維持にも深い関わりを持つ因子であることが明らかとなりつつある。M-CSF 欠損マウスが不妊であるという事実や, 妊娠時の子宮内膜において M-CSF mRNA が発現し絨毛膜にはその受容体 (*c-fms* proto-oncogene 産物) が存在するという報告, あるいは, マウスの妊娠子宮では M-CSF 濃度は非妊時の 1000 倍まで増加するという報告はこのサイトカインの子宮内局所因子としての重要性を強く示唆している。本研究では, ヒト子宮内膜組織及び培養子宮内膜間質細胞における M-CSF mRNA の発現を *in situ* hybridization 法を用いて示すと共に, Northern blotting 法, ELISA 法にて間質細胞の M-CSF 産生, 分泌に及ぼす卵巣性ステロイドホルモンの影響を検討した。

子宮筋腫手術時に得られた子宮内膜を酵素処理後, 比重遠心法を用いて子宮内膜間質細胞を分離し, これをプロゲステロン (P) あるいはエストロゲン (E) 存在下で培養した。間質細胞の脱落膜化は培養上清中へのプロラクチン (PRL) 分泌と細胞の形態学的変化を指標とした。P 添加培養によって培養 9 日目には間質細胞の脱落膜化が認められ, これに伴い M-CSF mRNA の発現は非添加群に比べ約 3 倍に増加した。この M-CSF mRNA 発現の増強は培養開始後 3 日目より認められ, PRL 分泌や細胞の形態変化に先行していた。一方 E 添加群では M-CSF mRNA の発現は対照群と差がなく脱落膜化も認められなかった。ELISA 法による M-CSF 蛋白の培養液中への分泌に関する検討においても脱落膜化により約 3 倍の産生の亢進を認め, 遺伝子レベルと同様であった。さらに子宮内膜組織と妊娠初期脱落膜組織における M-CSF mRNA の発現に関する検討でも, 分泌期子宮内膜, 妊娠脱落膜における M-CSF mRNA の発現は増殖期内膜より増強していた。

以上、子宮内膜間質細胞がその分化の過程に於いて M-CSF を産生する事、またこの産生が P 依存性であり E には影響されないことが示された。また、in vitro での M-CSF の産生は間質細胞の脱落膜化の指標とされる PRL 産生や形態変化に先行して起こることが明らかとなった。受精、着床、妊娠の成立に至る一連の過程に於いて、子宮内膜には種々のペプチドホルモン、サイトカインなどの生理活性物質が存在し、胎児・胎盤との間で局所因子として働いていることが証明されつつある。今回報告した M-CSF はその産生が分泌期子宮内膜、妊娠脱落膜で亢進すること、また受容体が着床期の胚や胎盤に存在していることより、着床と妊娠の成立・維持に重要な働きをしているものと考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト子宮内膜組織および培養子宮内膜間質細胞における Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) 遺伝子の発現とその性ステロイドホルモンによる調節を、in situ hybridization 法、Northern blot 法および ELISA 法にて検討したものである。

ヒト子宮内膜における M-CSF 遺伝子発現は、増殖期子宮内膜に比して分泌期で約 3 倍に、また妊娠初期脱落膜では約 5 倍に増加していた。培養子宮内膜間質細胞からの M-CSF 分泌ならびにその遺伝子発現は、progesterone (P) により用量依存性に増加し、同時に脱落膜様の形態変化とプロラクチン産生が認められたが、エストロゲンでは変化はなかった。胚・胎盤に M-CSF 受容体が存在することが知られているので、このサイトカインがヒト子宮内膜間質細胞から P 依存性に産生されることは、M-CSF が着床周辺に重要な役割を演じていることを示唆する知見である。

以上の研究はヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化機構解明に貢献し、生殖生理学に寄与するところが多い。したがって本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は平成 7 年 2 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け合格と認められたものである。