

氏 名	辻 俊 一 郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 5 6 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 0 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Side population cells contributed the genesis of human endometrium (ヒト子宮内膜の発生に寄与するSP細胞)
審 査 委 員	主 査 教 授 鳥 居 隆 三 副 査 教 授 岡 田 裕 作 副 査 教 授 竹 内 義 博

論文内容要旨

※整理番号	561	(ふりがな) 氏名	辻 俊一郎
学位論文題目	Side population cells contributed the genesis of human endometrium (ヒト子宮内膜の発生に寄与するSP細胞)		
<p>【目的】ヒト子宮内膜は再生と剥奪を繰り返す特異的な組織である。その強い再生能力を有することから以前より組織幹細胞が存在すると考えられてきたが未だその手がかりすら明らかにされていない。そこで近年、神経・血液・肝・腎・筋肉など様々な組織において組織幹細胞の候補と考えられている side population cells (以下 SP 細胞) のヒト子宮内膜における解析を試みた。</p> <p>【方法】同意の得られた患者より摘出した子宮よりヒト子宮内膜組織を採取し、細切および酵素処理にて単細胞にし、DNA 染色剤 Hoechst33342、CD31、CD34、CD105、CD146、EMA にて染色後フローサイトメトリーを用いて解析し、SP 細胞のマーカーである BCRP1 にて子宮内膜を免疫組織染色しその局在を検討した。さらに、SP 細胞および non-SP 細胞の colony-forming assay および細胞周期を解析し、子宮内膜の特徴的な変化である脱落膜化反応を検討した。</p> <p>【結果】全性周期を通じ、SP 細胞は存在し分泌期より増殖期の方がより多い割合で存在した。また、SP 細胞は CD31、CD34、CD105、CD146、EMA にて一部陽性でありヘテロな細胞集団であった。また、BCRP1 による免疫組織染色では一部の血管内皮細胞や基底層の上皮細胞にその局在を認めた。細胞周期における解析では子宮内膜より直接採取した SP 細胞は G0 期に存在するが、初期培養を経た後の SP 細胞では G1 および G2/M/S 期へと変化し、colony-forming assay では SP 細胞は non-SP 細胞に比べ高い増殖力を示した。さらに、増殖した SP 細胞は non-SP 細胞同様脱落膜化反応を示しプロラクチンの産生を認めた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

【考察】今回ヒト子宮内膜における SP 細胞を解析した。分泌期より増殖期の方が SP 細胞の含有率が高いことは、分泌期では分化増殖した細胞が多く、未分化な細胞は増殖期の方がその含有率が高いと考えられた。また、SP 細胞のマーカである BCRP1 にて染色すると、機能層より基底層を中心とした細胞にその局在を認めたことは、元来ヒト子宮内膜の増殖する元となる細胞は基底層に存在するという仮説を示唆する結果となった。さらに、子宮内膜における SP 細胞は *in vitro* において non-SP 細胞より多くのコロニーをつくりその高い増殖力を示し、*in vivo* では SP 細胞は細胞周期が G0 期にあるという幹細胞としての性格を有していることが確認できた。また、SP 細胞は増殖した後子宮内膜の特徴的変化とも言える脱落膜化反応を示し子宮内膜として着床・妊娠の維持という子宮特有の機能の一旦を担える細胞へと分化できることも確認できた。以上のことより SP 細胞がヒト子宮内膜における幹細胞を含む細胞集団であることが考えられたが、フローサイトメトリーの解析結果では非常にヘテロな細胞集団であり、SP 細胞が全て幹細胞とは考えにくく細胞表面蛋白によるさらなる詳細な検討が必要であり、今後の研究課題であると考えられた。こういったヒト子宮内膜における幹細胞の研究を行うことは子宮内膜が菲薄化することによって生ずる不妊症や、子宮内膜症・子宮内膜癌の発症原因の解明に大きな役割を果たすことができると考えている。

【結論】ヒト子宮内膜における SP 細胞は幹前駆細胞の候補であることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	561	氏名	辻 俊一郎
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、月経周期にみられる再生と剥奪を繰り返すヒト子宮内膜組織において、神経、血液、肝、腎、筋肉、皮膚等の様々な組織の組織幹細胞の候補と考えられる Side population 細胞 (SP 細胞) に注目し、検討したものである。</p> <p>その結果、以下のことを明らかにした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全月経周期を通じて SP 細胞は存在し、SP 率は増殖期>分泌期であった。 ・ 子宮内膜組織の SP 細胞は子宮筋層側に多い傾向にあった。 ・ 子宮内膜組織の SP 細胞は非常にヘテロな細胞集団であった。 ・ 子宮内膜 SP 細胞は BCRP-1 蛋白を発現していた。 ・ SP 細胞は non-SP 細胞に比べて増殖力が高かった。 ・ 子宮内膜 SP 細胞は in vivo では G0 期であり、in vitro では一部 cell cycle を開始し、高い増殖力を発揮するとともに脱落膜化反応を示しプロラクチンの産生を確認した。 ・ 子宮内膜発育不全の症例では SP 細胞が極端に少なかった。 <p>以上のように、本研究は未だ充分明らかにされていない子宮内膜の SP 細胞について、子宮内膜組織幹細胞としての SP 細胞の存在と stem/progenitor 細胞の候補であることを確認できた論文であり、博士 (医学) の学位論文に値する。</p>			
(平成 20 年 2 月 8 日)			