

## 論文内容の要旨

Characteristic impairment of progesterone response in cultured cervical fibroblasts obtained from patients with refractory cervical insufficiency.

難治性子宮頸管無力症患者より樹立した子宮頸部線維芽細胞培養系における  
プロゲステロン応答の特徴的な障害

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

大学院生 杉田 洋佑

*Scientific Reports* 第 13 卷 (2023 年 7 月) 掲載

## 背景

早産は新生児死亡の主要な原因であり早産率の低下は、周産期医療が第一に取り組みねばならない課題である。子宮頸管無力症は早産の主要な原因の一つであり、妊娠中期における早期子宮頸管熟化と胎胞傍隆に続く流早産の反復を特徴とするが、その発症機序は明らかになっていない。

子宮頸部において、プロゲステロン受容体(PR)を持つ線維芽細胞を中心としたプロゲステロン(P4)シグナルは妊娠維持に必須であり、P4 消退が引き起こされると急速な子宮頸管熟化に続き分娩に至ることが知られている。しかし、子宮頸管無力症における P4 応答に焦点を当てた研究はない。

我々は経腹的子宮峡部頸管縫縮術(TAC) 後のより帝王切開時にサンプリングした組織より子宮頸部線維芽細胞(UCFs)初代培養系を樹立し、P4 への応答を未熟化妊娠子宮頸管由来の細胞と比較することで子宮頸管無力症患者における子宮頸管熟化と P4 応答との関連を明らかにすることを目指した。

## 方法

TAC 後の子宮頸管無力症患者(n=3)およびコントロールとした子宮頸管未熟化の妊婦(n=3)より、妊娠 36 週以降の予定帝王切開時に子宮頸部組織を少量採取し、それぞれより UCFs 培養系を確立した。それぞれの UCFs を P4(1.0  $\mu$  mol/L)の添加もしくは非添加で 6 時間培養し、培養細胞から抽出した mRNA を RNA シークエンスとリアルタイム PCR で遺伝子発現の変動を比較解析した。さらに PR の発現についてリアルタイム PCR、ウエス

タンブロットティング、細胞免疫染色で比較した。また、P4 添加もしくは非添加での LPS(2.0  $\mu$ g/mL)刺激に対する炎症抑制効果を比較した。

## 結果

RNA シークエンスにおいて、コントロールでは P4 添加による共通した遺伝子発現応答が見られたが、子宮頸管無力症では P4 応答が消失していた。また、プロゲステロン応答遺伝子(FKBP5, SPARCL1)に絞ったリアルタイム PCR の結果でも同様に子宮頸管無力症で P4 応答消失が見られた。PR の検討では、子宮頸管無力症において PR の発現が著しく低下していた。さらに、コントロールでは LPS 刺激による IL1b、IL6、PTGS2 の増強に対してプロゲステロン添加による抑制効果が確認されたが、子宮頸管無力症では P4 添加による炎症抑制効果が消失していた。

## 結論

子宮頸管無力症における異常な子宮頸管熟化は、受容体レベルでのプロゲステロンシグナル伝達の障害によって引き起こされることが示唆された。子宮頸管無力症における P4 応答について検討した初めての報告であり、早産の分子メカニズム解明に新たな知見を与える結果となった。