

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 田中 結美子

〔題名〕

Differential gene expression in decidualized human endometrial stromal cells induced by different stimuli

(異なる刺激方法により誘導された培養子宮内膜脱落膜化細胞における遺伝子発現の違い及び *in vivo* における脱落膜化細胞との比較)

〔要旨〕

ヒト子宮内膜間質細胞 (ESCs) の脱落膜化は、胚の着床や妊娠の成立に不可欠である。この脱落膜化という現象は、*in vitro* において、初代培養の ESCs に cAMP、メドロキシプロゲステロンアセテート (MPA) やエストラジオール (E2) などの脱落膜化刺激を加えて培養することで誘導することが可能である。しかし、脱落膜化の誘導には多くの刺激プロトコールが存在する。これまで異なる刺激方法により誘導された脱落膜化細胞にどのような違いがあるのかは不明であった。我々は異なる刺激方法 (MPA、E2+MPA、cAMP、cAMP+MPA) により誘導した脱落膜化細胞の網羅的遺伝子解析を行い、そのトランスクリプトームや細胞機能の違いなどを比較した。さらに、既報の *in vivo* におけるヒト子宮内膜のシングルセル RNA シーケンスデータを用いることで、*in vitro* の刺激方法の中でどの方法が最も *in vivo* に近い刺激であるのかということについて検討した。*in vitro* での刺激方法ごとに得られた脱落膜化細胞について、RNA シーケンスを用いて発現変化遺伝子 (DEGs) を同定し、さらに Gene Ontology 解析により細胞機能の解析を行った。cAMP を用いた刺激 (cAMP、cAMP+MPA) では、cAMP を用いない刺激 (MPA、E2+MPA) に比べ2倍多く遺伝子発現が変化していた。細胞機能変化に関しては、cAMP を用いた刺激では、「angiogenesis」、「inflammation」、「immune system」、「embryo implantation」などが、MPA を用いた刺激 (MPA、E2+MPA、cAMP+MPA) では「insulin signaling」がそれぞれ特異的な機能変化として確認された。*in vivo* 脱落膜化に関しては、過去に報告されたヒト子宮内膜のシングルセル RNA シーケンスデータを用いて分析を行った。これにより明らかとなった *in vivo* 脱落膜化での細胞機能変化は、*in vitro* 脱落膜化のなかでは、cAMP+MPA 刺激と最も近いものであった。*in vitro* 脱落膜化において、異なる刺激方法により得られた脱落膜化細胞のトランスクリプトームや細胞機能変化は異なっていたが、cAMP+MPA 刺激が最も *in vivo* 脱落膜化に近い刺激方法である可能性が示された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 8月 20日

報告番号	医博甲第 1711号	氏名	田中 結美子
論文審査担当者	主査教授	太田 康晴	
	副査教授	朝霧 成孝	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Differential gene expression in decidualized human endometrial stromal cells induced by different stimuli (異なる刺激方法により誘導された培養子宮内膜脱落膜化細胞における遺伝子発現の違い及び in vivo における脱落膜化細胞との比較)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Differential gene expression in decidualized human endometrial stromal cells induced by different stimuli (異なる刺激方法により誘導された培養子宮内膜脱落膜化細胞における遺伝子発現の違い及び in vivo における脱落膜化細胞との比較)			
掲載雑誌名 Scientific Reports			
第14巻 第1号 P. 7726 (2024年 4月 掲載)			
著者 (全員を記載) Yumiko Doi-Tanaka, Isao Tamura, Amon Shiroshita, Taishi Fujimura, Yuichiro Shirafuta, Ryo Maekawa, Toshiaki Taketani, Shun Sato, Norihiro Sugino			
(論文審査の要旨)			
<p>ヒト子宮内膜間質細胞 (ESCs) の脱落膜化は、胚の着床や妊娠の成立に不可欠である。この脱落膜化という現象は、in vitro において、初代培養の ESCs に cAMP、メドロキシprogステロンアセテート (MPA) やエストラジオール (E2) などの脱落膜化刺激を加えて培養することで誘導することが可能である。しかし、脱落膜化の誘導には多くの刺激プロトコールが存在する。これまで異なる刺激方法により誘導された脱落膜化細胞にどのような違いがあるのかは不明であった。我々は異なる刺激方法 (MPA, E2+MPA, cAMP, cAMP+MPA) により誘導した脱落膜化細胞の網羅的遺伝子解析を行い、そのトランスクリプトームや細胞機能の違いなどを比較した。さらに、既報の in vivo におけるヒト子宮内膜のシングルセル RNA シーケンスデータを用いることで、in vitro の刺激方法の中でどの方法が最も in vivo に近い刺激であるのかということについて検討した。in vitro での刺激方法ごとに得られた脱落膜化細胞について、RNA シーケンスを用いて発現変化遺伝子 (DEGs) を同定し、さらに Gene Ontology 解析により細胞機能の解析を行った。cAMP を用いた刺激 (cAMP, cAMP+MPA) では、cAMP を用いない刺激 (MPA, E2+MPA) に比べ2倍多く遺伝子発現が変化していた。細胞機能変化に関しては、cAMP を用いた刺激では、「angiogenesis」、「inflammation」、「immune system」、「embryo implantation」などが、MPA を用いた刺激 (MPA, E2+MPA, cAMP+MPA) では「insulin signaling」がそれぞれ特異的な機能変化として確認された。in vivo 脱落膜化に関しては、過去に報告されたヒト子宮内膜のシングルセル RNA シーケンスデータを用いて分析を行った。これにより明らかとなった in vivo 脱落膜化での細胞機能変化は、in vitro 脱落膜化のなかでは、cAMP+MPA 刺激と最も近いものであった。in vitro 脱落膜化において、異なる刺激方法により得られた脱落膜化細胞のトランスクリプトームや細胞機能変化は異なっていたが、cAMP+MPA 刺激が最も in vivo 脱落膜化に近い刺激方法である可能性が示された。</p>			