

子宮内膜の免疫寛容を司る因子を初同定

子宮内膜の免疫が原因となる病気の実態解明、治療法開発に道

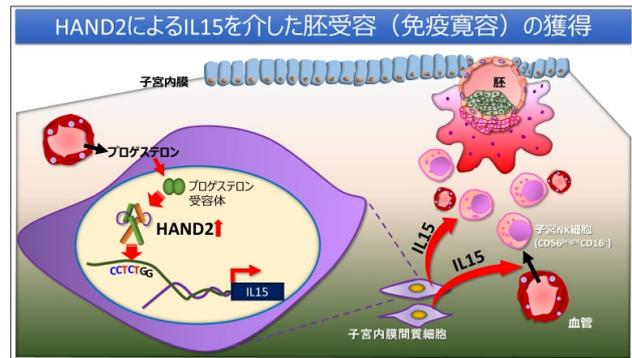
【本件のポイント】

- 世界で初めて、妊娠の成立・継続に必須の因子を同定
- 原因不明着床障害や流産のメカニズム解明、治療法開発に道
- 米科学誌「Journal of Biological Chemistry」に掲載（IF：4.106）

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）産科学・婦人科学講座（主任教授・岡田英孝）村田紘未講師と解剖学講座（主任教授・北田容章）田中進准教授らの研究チームは、世界で初めて子宮内膜胚受容因子インターロイキン15（以下、「IL15」）の転写を直接制御するHAND2を同定しました。本研究では、子宮内膜の免疫細胞である子宮ナチュラルキラー（NK）細胞の活動を制御するIL15が、HAND2によって直接制御されていることを解明しました。

そもそも、人体には体内に侵入してきた異物（自分の組織ではないもの）を排除しようとする働き＝免疫が備わっています。しかし、異物であるはずの精子が結合した受精卵や、それが生育した胚は免疫細胞に攻撃されることがありません。これを免疫寛容¹といい、IL15が子宮NK細胞を制御することで実現しています。今回の研究ではIL15をさらにコントロールしているのが、HAND2であることを発見しました。つまり、妊娠を成立させるのに重要な役割を担うIL15が働く仕組みを解明した

といえ、研究成果は妊娠前後の免疫機能が原因となっている病気の原因解明～治療法開発へと応用されることが期待されます。なお、本研究結果をまとめた論文が米科学誌「Journal of Biological Chemistry」（インパクトファクター：4.106）に、5月22日（金）付で掲載されました。



1

■論文掲載概要

掲 載 誌	Journal of Biological Chemistry doi: 10.1074/jbc.RA120.012753.
論文タイトル	The transcription factor HAND2 up-regulates transcription of the IL15 gene in human endometrial stromal cells
筆 者	Hiromi Murata ¹ , Susumu Tanaka ^{2*} , Tomoko Tsuzuki-Nakao ¹ , Takeharu Kido ¹ , Maiko Kakita-Kobayashi ¹ , Naoko Kida ¹ , Yoji Hisamatsu ¹ , Hiroaki Tsubokura ¹ , Yoshiko Hashimoto ¹ , Masaaki Kitada ² , Hidetaka Okada ¹
*責任著者	¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Kansai Medical University, Hirakata, Japan. ² Department of Anatomy, Kansai Medical University, Hirakata, Japan.

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

別添資料

<本研究の背景>

性成熟期女性の子宮内膜は、排卵後の卵巣（黄体）から分泌される黄体ホルモン・プロゲステロンにより脱落膜へと分化し、胚（受精卵）の受容能と選択性を獲得する、つまり妊娠可能な状態になります。この過程に何らかの問題が発生すると着床障害や流産の原因になることが示唆されてきましたが、これまでその分子的なメカニズムは解明されていませんでした。

また、ヒトの子宮内膜は卵巣から分泌される性ステロイドホルモン、すなわちエストロゲン^{*2}とプロゲステロン^{*3}により支配され、増殖と剥離を繰り返します。このとき、IL15が子宮内膜間質細胞から分泌され、子宮内膜の免疫細胞である子宮ナチュラルキラー（NK）細胞（CD56brightCD16-）の増殖・分化を促します。IL15により活性化した子宮NK細胞は、子宮内膜内の免疫寛容やらせん動脈のリモデリングにとって重要ですが、子宮内膜間質細胞においてIL15を直接制御する因子はこれまで明らかにされていません。

<本研究の概要>

これまでに岡田教授らの研究チームは、プロゲステロンにより子宮内膜間質細胞で誘導される転写制御因子 Heart- and neural crest derivatives-expressed transcript 2（以下「HAND2」^{*4}）を siRNA^{*5}にて遺伝子ノックダウンすると、IL15 遺伝子発現が低下することを発見しています。今回村田講師らの研究チームは、さらに HAND2 が IL15 発現を直接的に制御していることを明らかにしました。

ヒト子宮内膜において HAND2 ならびに IL15 の発現が、増殖期^{*6}と比較して分泌期^{*7}で増加しており、この二つに高い相関があることを定量 PCR 法^{*8}ならびに免疫組織学的検討により証明しました。培養ヒト子宮内膜間質細胞（Endometrial stromal cells: ESCs）を用いたクロマチン免疫沈降法^{*9}により、HAND2 が IL15 遺伝子発現制御領域に結合していることを明らかにしました。さらにレポーターアッセイ^{*10}を用い、培養ヒト ESCs での IL15 遺伝子発現制御領域の HAND2 に対する反応を検討した結果、IL15 遺伝子発現制御領域の活性が HAND2 により増大することを発見。本研究では、IL15 遺伝子発現制御領域内の CCTCTGG 配列が HAND2 への反応性に必須であることも見だしており、これらの成果からヒト子宮内膜において HAND2 が IL15 発現を直接制御していることを明らかとしました。

<本研究の意義、将来性>

今回の研究で、子宮内膜間質細胞に発現する転写因子 HAND2 が IL15 を直接制御していることを明らかにできたことは、子宮内膜の免疫寛容に由来する病態解明に向けて、一層の理解を促すものと考えられます。また、最終的には原因不明の受精卵の着床障害や流産のメカニズム解明～治療法開発へと発展することが期待されます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



<研究チーム>

関西医科大学 産科学・婦人科学講座

講師：村田紘未

講師：中尾朋子

助教：木戸健陽

大学院生：小林真以子

助教：木田尚子

診療講師：久松洋司

大学院生：坪倉弘晃

大学院生：橋本佳子

教授：岡田英孝

関西医科大学 解剖学講座

准教授：田中進

教授：北田容章

用語解説

1. 免疫寛容

特定のタンパク質や分子に対して免疫反応が起こらない、あるいは抑制されている状態のことを指します。たとえば、免疫系は自分自身を攻撃しないように自分自身の持つ細胞や細胞が持つタンパク質等を攻撃しないように制御されています。この免疫寛容が破綻してしまうと、自分自身を攻撃してしまい、自己免疫疾患が起こってしまいます。子宮内膜では非自己である胚を攻撃してしまわないための他の器官とは違う特殊な免疫寛容が生み出されています。

2. エストロゲン

月経周期は卵卵期—排卵期—黄体期に分類されますが、エストロゲンは卵卵期に卵胞の発育とともに産生される女性ホルモンです。子宮内膜はエストロゲンの作用により増殖します。

3. プロゲステロン

プロゲステロンは、排卵後の卵胞から形成される黄体から産生されます。胚着床や妊娠の維持に必要な不可欠な女性ホルモンです。

4. HAND2

HAND2 は胎生期における心臓、鰓弓、肢芽の発生に必須の転写因子です。これまで岡田教授らの研究チームは、HAND2 がプロゲステロンにより誘導される子宮内膜間質細胞の脱落膜化において重要な役割を果た

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



す転写因子であることを報告しています。

5. siRNA

siRNA (small interfering RNA) とは、21-23 塩基対から成る二本鎖の RNA のこと。この siRNA は mRNA の特定の配列に結合し、Dicer タンパク質がそれを認識して破壊するため（この現象を「RNA 干渉」と呼びます）、配列特異的に遺伝子の発現を抑制することが可能です。

6. 増殖期

月経周期に伴い子宮内膜は月経期—増殖期—分泌期に分かれます。月経によって剥離した子宮内膜は、増殖期において卵胞期に増加するエストロゲンに伴って再生・増殖します。

7. 分泌期

排卵後に増加するプロゲステロンの増加に伴い、子宮内膜の腺上皮は分泌物産生を続け、間質は脱落膜へと分化することで胚の着床＝妊娠の成立が可能となります。

8. 定量 PCR 法

PCR 法は、試薬を混ぜた DNA 溶液の温度を上げて下げる、という一連の熱サイクルによって 1.二本鎖 DNA の乖離、2.プライマーの結合、3.ポリメラーゼ反応による DNA 合成、という 3 反応が進み、最終的に特定領域の DNA 断片が数百万～数十億倍に複製される技術です。定量 PCR 法では、この熱サイクルの中で増幅されてゆく PCR 産物の濃度をリアルタイムで測定していくことで、元々存在したターゲットの DNA 領域の存在量を定量化することができます。

9. クロマチン免疫沈降法

生体内では、様々なタンパク質が特定の DNA 配列に結合し、遺伝子の発現制御をおこなっています。生体内でのタンパク質-DNA 結合状態を固定し、特定のタンパク質に対する抗体を用いて選別（免疫沈降）することにより、特定のタンパク質が結合していた DNA 配列のみを同定することが可能となります。本研究では選別された DNA 配列を鋳型として定量 PCR 法をおこない、HAND2 が IL15 遺伝子転写制御領域にどの程度結合しているのかを計測しました。

10. レポーターアッセイ

遺伝子の発現はその上流に存在する様々なタンパク質が結合する配列によって制御されています。これらの配列を発現すると光を発する遺伝子上流に組み込むことにより、これらの配列がある特定のタンパク質に反応した場合には光り方が変わるため、その反応性の違いを見ることができます。今回は IL15 の配列を光遺伝子上流に組み込み HAND2 への反応性を観察しました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田、佐脇）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2126 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp