



Changes in the expression and cytological localization of betacellulin and its receptors (ErbB-1 and ErbB-4) in the trophoblasts in human placenta over the course of pregnancy

谷村, 憲司

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-06-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3166

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003166>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 152 】

氏 名・(本 籍) 谷村 憲司 (大阪府)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学 位 記 番 号 博い第1612号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成16年6月30日

【 学位論文題目 】

Changes in the expression and cytological localization
of betacellulin and its receptors (ErbB-1 and ErbB-4)
in the trophoblasts in human placenta over the course
of pregnancy

(妊娠各期ヒト正常胎盤における Betacellulin とその受容体
の発現態度に関する検討)

審 査 委 員

主 査 教 授 林 祥剛

教 授 尾原 秀史

教 授 前田 盛

著者らは上皮成長因子(Epidermal Growth Factor; EGF)の絨毛トロホプラストでの生物作用を検討し、妊娠4～5週ではEGFとその受容体であるErbB-1は、ともに細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast; C細胞)に局在し、その増殖能を促進するのに対し、妊娠6～12週では双方とも合胞体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast; S細胞)に局在が移行し、その分化能を促進することを明らかにして報告した。近年、EGF受容体の細胞外ドメインと結合可能で分子内に最低1つのEGF様ドメインを有することを特徴とするEGF familyとして、TGF- α , Heparin binding EGF like growth factor (HB-EGF)を含めて少なくとも15種類の分子の存在が知られている。EGF familyの1種としてマウス膵 β 細胞癌株(BTC-JC10)からBetecellulin (BTC)が抽出され、BTCは平滑筋細胞や網膜上皮細胞等の増殖因子として働き、膵癌細胞株(AR42J)をインスリン分泌細胞に変化させる分化因子としても注目されている。これまでヒト胎盤におけるTGF- α , HB-EGFの発現に関する報告はみられるが、BTCのヒト胎盤における発現の有無および発現態度についての報告は皆無である。そこで今回、妊娠各期ヒト正常胎盤におけるBTCとその受容体であるErbB-1とErbB-4の発現態度について検討した。

妊娠4～5週胎盤(妊娠極初期胎盤)4症例、妊娠6～12週胎盤(妊娠初期胎盤)10症例、妊娠18～20週胎盤(妊娠中期胎盤)5症例、妊娠38～40週胎盤(妊娠末期胎盤)8症例を対象とし、半定量的RT-PCR法によりBTC, erbB-1, erbB-4各々のmRNA発現を、一方、Western blot法によりBTC蛋白発現をそれぞれ妊娠初期、中期、末期に分けて比較検討した。また、免疫組織学的検討によりBTC, ErbB-1, ErbB-4各々の妊娠経過における局在の変化を検討した。

BTC mRNA 発現強度は妊娠初期、中期胎盤で同程度であり妊娠末期胎盤で減弱した。抗BTC抗体を用いたWestern blot法において、妊娠初期、中期胎盤では9.5kDの分泌型BTC蛋白の発現を同程度に認めたが、妊娠末期胎盤では同蛋白の発現は認められなかった。免疫組織学的検討においてBTCは絨毛性トロホプラストでは妊娠初期、中期胎盤のS細胞に局在し、妊娠初期においてその発現はより強いことを認めた。妊娠末期の絨毛性トロホプラストではBTCの発現は認められず、C細胞では妊娠全期間を通じてBTC発現は観察されなかった。一方、絨毛外トロホプラスト(extravillous trophoblast; EVT)においては、妊娠初期、中期ではBTC発現は観察されず、妊娠末期にのみBTC発現を認めた。一方、erbB-1 mRNAの発現強度は妊娠初期、中期胎盤で同程度であり妊娠末期胎盤で減弱した。それとは対照的にerbB-4 mRNAの発現強度は妊娠初期に弱く、妊娠中期以降増強し、以後はその発現レベルを維持した。免疫組織学的検討でErbB-1は絨毛性トロホプラストでは、妊娠極初期においてC細胞に局在したが、妊娠初期以降はS細胞に局在が移行し、その発現強度は妊娠初期胎盤において最も強かった。絨毛外トロホプラストでは全妊娠期間を通じてErbB-1の発現は観察されなかった。他方、ErbB-4は絨毛性トロホプラストでは、妊娠初期、中期胎盤のS細胞にのみ局在し、発現強度は妊娠初期胎盤で強かった。絨毛外トロホプラストにおいては全妊娠期間を通じErbB-4の発現が観察された。

BTCとErbB-1, ErbB-4の妊娠経過に伴う胎盤内発現動態の変化より、BTCは妊娠初期の絨毛性トロホプラストではErbB-1を介して、また妊娠末期の絨毛外トロホプラストではErbB-4を介して、それぞれのトロホプラストの機能発現を制御している可能性が示唆され、本研究によってヒト胎盤におけ

る BTC とその受容体の発現態度が初めて明らかとなった。今後、C 細胞の分離培養系あるいは EVT 培養系を用いて BTC の添加実験を行い、BTC の生物作用を解明することが必要である。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 1613 号	氏 名	谷村 憲司
論文題目	英文タイトル Changes in the expression and cytological localization of betacellulin and its receptors (ErbB-1 and ErbB-4) in the trophoblasts in human placenta over the course of pregnancy 和文タイトル 妊娠各期ヒト正常胎盤における Betacellulin とその受容体の発現態度に関する検討		
審査委員	主 査 林 祥剛 副 査 尾原 秀史 副 査 前田 聡		
審査終了日	平成 16 年 6 月 / 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【要旨】

上皮成長因子(Epidermal Growth Factor; EGF)の絨毛トロホプラストに対する生物作用は、不明であった。著者は、EGF とその受容体である ErbB-1 は、妊娠 4～5 週では、ともに細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast; C 細胞)に局在し、その増殖能を促進するのに対し、妊娠 6～12 週では双方とも合体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast; S 細胞)に局在が移行し、その分化能を促進することを明らかにした。

近年、EGF 受容体の細胞外ドメインと結合し分子内に最低 1 つの EGF 様ドメインを有する EGF family の 1 種としてマウス腭 β 細胞癌株(BTC-JC10)から Betecellulin (BTC)が抽出された。BTC は平滑筋細胞や網膜上皮細胞等の増殖因子として働き、腭癌細胞株(AR42J)をインスリン分泌細胞に変化させる分化因子としても注目されているが、BTC のヒト胎盤における発現の有無および発現態度についての報告は皆無であった。そこで著者は、妊娠各期のヒト正常胎盤における BTC とその受容体である ErbB-1 と ErbB-4 の発現分布について検討し、絨毛トロホプラストに対する生物作用を検討した。

妊娠 4～5 週胎盤 (妊娠極初期胎盤) 4 症例、妊娠 6～12 週胎盤 (妊娠初期胎盤) 10 症例、妊娠 18～20 週胎盤 (妊娠中期胎盤) 5 症例、妊娠 38～40 週胎盤 (妊娠末期胎盤) 8 症例を対象とし、半定量的 RT-PCR 法により BTC, erbB-1, erbB-4 各々の mRNA 発現を、一方、Western blot 法により BTC 蛋白発現をそれぞれ妊娠初期、中期、末期に分けて比較検討した。また、免疫組織学的検討により BTC, ErbB-1, ErbB-4 各々の妊娠経過における局在の変化を検討した。

BTC mRNA 発現強度は妊娠初期、中期胎盤で同程度であり妊娠末期胎盤で減弱した。抗 BTC 抗体を用いた Western blot 法において、妊娠初期、中期胎盤では 9.5kD の分泌型 BTC 蛋白の発現を同程度に認めたが、妊娠末期胎盤では同蛋白の発現は認められなかった。免疫組織学的検討において BTC は絨毛性トロホプラストでは妊娠初期、中期胎盤の S 細胞に局在し、妊娠初期においてその発現はより強いことを認めた。妊娠末期の絨毛性トロホプラストでは BTC の発現は認められず、C 細胞では妊娠全期間を通じて BTC 発現は観察されなかった。一方、絨毛外トロホプラスト(extravillous trophoblast; EVT)においては、妊娠初期、中期では BTC 発現は観察されず、妊娠末期にのみ BTC 発現を認めた。一方、erbB-1 mRNA の発現強度は妊娠初期、中期胎盤で同程度であり妊娠末期胎盤で減弱した。それとは対照的に erbB-4

mRNA の発現強度は妊娠初期に弱く、妊娠中期以降増強し、以後はその発現レベルを維持した。免疫組織学的検討で ErbB-1 は絨毛性トロホプラストでは、妊娠極初期において C 細胞に局在したが、妊娠初期以降は S 細胞に局在が移行し、その発現強度は妊娠初期胎盤において最も強かった。絨毛外トロホプラストでは全妊娠期間を通じて ErbB-1 の発現は観察されなかった。他方、ErbB-4 は絨毛性トロホプラストでは、妊娠初期、中期胎盤の S 細胞にのみ局在し、発現強度は妊娠初期胎盤で強かった。絨毛外トロホプラストにおいては全妊娠期間を通じ ErbB-4 の発現が観察されなかった。

BTC と ErbB-1, ErbB-4 の妊娠経過に伴う胎盤内発現動態の変化より、BTC は妊娠初期の絨毛性トロホプラストでは ErbB-1 を介して、また妊娠末期の絨毛外トロホプラストでは ErbB-4 を介して、それぞれのトロホプラストの機能発現を制御している可能性が示唆され、本研究によってヒト胎盤における BTC とその受容体の発現態度が初めて明らかとなった。今後、C 細胞の分離培養系あるいは EVT 培養系を用いて BTC の添加実験を行い、BTC の生物作用を解明することが必要である

以上、絨毛トロホプラストの分化、増殖の機序およびそれに関わる分子に関しては、不明な点が多い。一方、絨毛トロホプラストの分化、増殖の異常によって引き起こされる胎状奇胎、浸潤性奇胎、絨毛癌についての原因、発生機序、染色体異常、生物学的態度と臨床像など興味ある知見が提示されつつある。

本研究は、EGF family の 1 つである Betecellulin (BTC)とその受容体の妊娠各期のヒト正常胎盤における発現分布の変移を検討することにより、組織学的知見から絨毛トロホプラストの分化、増殖機序に関わる因子の一端を明らかにする重要な知見を得たものとして価値ある集積であると考えられる。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。