

【目的】我々は、正常子宮内膜において、がん関連遺伝子変異を有する細胞クローンが組織という三次元空間において蓄積・増殖するメカニズムの解明に取り組んできた。子宮内膜組織における最小の機能単位である腺管を単離し、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析を行い、同一の変異クローンに由来する上皮細胞が子宮内膜の広範な領域を占有していることを明らかにした。また、子宮内膜における変異クローンの増殖メカニズムを明らかにするため、三次元イメージング解析を行い、子宮内膜基底層付近に網目状構造（地下茎構造）が存在することを明らかにした。さらに、地下茎構造を共有する腺管が同一祖先の細胞クローンに由来することを示し、子宮内膜組織における上皮細胞の空間的増殖メカニズムに地下茎構造が関与していることを実証した。地下茎構造は月経時に維持され、地下茎構造を起点として機能層が再生されるため、子宮内膜上皮の幹細胞・前駆細胞のニッチとして組織の機能維持に重要な役割を果たしていると考えられる。一方、がん関連遺伝子に変異を有するクローンが地下茎構造を介して異常に増殖すると子宮内膜関連疾患の発症リスクにつながる。地下茎構造の存在は諸刃の剣と言える。地下茎構造は発見から間もなく、研究は黎明期にある。今後、地下茎構造の形成や進展に関するメカニズムについて理解を進める必要がある。本研究では、地下茎構造を介した変異クローン増殖にはホルモン-上皮-間質の相互作用によって特殊な微小環境の形成が関与しているという仮説に基づき、正常子宮内膜における変異クローンの増殖を誘導する上皮-間質相互作用同定を試みる。

【方法】地下茎構造を介した変異クローンの増殖を誘導する上皮-間質の相互作用を同定するための第一歩として、正常子宮内膜における層別トランスクリプトーム解析を行い、地下茎構造を構成する上皮細胞の機能的特徴を精査した。生殖年齢にある10例の女性から提供を受けた子宮内膜について、組織形態的に病変が認められないことを確認した上で研究に用いた。子宮全摘手術によって採取した子宮内膜組織を基底層（地下茎構造）、子宮内腔を被覆する表層、その中間に位置する機能層に層別化し、上皮細胞および間質細胞を選択的に採取し、RNA シーケンシングによるトランスクリプトーム解析を行った。

【結果】遺伝子発現プロファイルに対して主成分分析を行ったところ、同じ上皮細胞でも採取した層に応じて遺伝子発現パターンが異なることが分かった。まず、表層上皮は機能層上皮および基底層の地下茎構造を構成する上皮とは異なるクラスターを形成し、遺伝子発現パターンに顕著な差異があることが分かった。一方、機能層と基底層は連続した上皮組織であるため全体的に類似した遺伝子発現パターンを示すものの、両者の間で発現量に統計学的に有意な差異が認められる遺伝子群が検出された。興味深いことに、子宮内膜上皮の幹細胞/前駆細胞マーカーと考えられているSOX9やAXIN2が基底層の地下茎構造を構成する上皮において高発現していた。さらに、他の組織において上皮幹細胞/前駆細胞マーカーとして報告されている複数の遺伝子が高発現しており、新たな子宮内膜上皮の幹細胞/前駆細胞マーカーの候補となる遺伝子を同定することができた。また、Wnt シグナル伝達経路に属する遺伝子群についても基底層上皮において発現量が有意に高かった。この結果から、子宮内膜基底層に存在する地下茎構造が幹細胞や前駆細胞のニッチとして機能しており、月経周期に応じた子宮内膜の組織再生に寄与していることが示唆された。

子宮内膜層別トランスクリプトーム解析

