

# 29T-am05S

ヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化における cAMP シグナル仲介因子 Epac2 とカルレチキュリンの役割

○草間 和哉<sup>1</sup>, 吉江 幹浩<sup>1</sup>, 田村 和広<sup>1</sup>, 中山 貴裕<sup>1</sup>, 杵掛 真彦<sup>1</sup>, 西 洋孝<sup>2</sup>, 井坂 恵一<sup>2</sup>, 立川 英一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京薬大薬,<sup>2</sup>東京医大医)

【目的】子宮内膜間質細胞(ESC)は、妊娠の成立に向けてプロラクチン(PRL)や IGF 結合タンパク質(IGFBP)-1 を産生し、その形態は線維芽細胞様から敷石状に分化(脱落膜化)する。脱落膜化には cAMP による PKA の活性化が重要であることが知られているが、我々は以前に、PKA とは異なる cAMP シグナル仲介因子 Epac のサブタイプ Epac1 が脱落膜化に重要であることを見出している。しかしながら、ESC における Epac2 の役割は不明である。本研究では、Epac2 により発現が調節される因子を同定し、Epac2 とその同定因子の脱落膜化における役割を解析した。

【方法】ヒト ESC において、Epac2 の発現抑制時に発現量が変化する因子を LC-MS/MS にて同定した。各々の siRNA を用いて Epac2 及び同定した因子カルレチキュリン(CRT)の発現を抑制し、cAMP アナログまたは卵巣ステロイド誘導性の脱落膜化に対する影響を PRL、IGFBP-1 発現と形態変化を指標に評価した。また、ESC の老化に対する Epac2、CRT の発現抑制の効果を調べるため、細胞老化マーカーである SA-β-Gal の活性と細胞老化関連因子 p53 と p21 の発現を解析した。

【結果・考察】Epac2 ノックダウンにより著しく発現量が低下する因子として、CRT を同定した。Epac2 または CRT ノックダウンは、cAMP アナログまたは卵巣ステロイド処置により増加する PRL、IGFBP-1 発現と脱落膜化特有の形態変化を阻害した。さらに、Epac2、CRT 発現を各々抑制すると、老化細胞で見られる SA-β-Gal 活性の上昇、p53 発現の減少、p21 発現の誘導が見られた。以上の結果より、Epac2 を介した CRT 発現は ESC の機能的かつ形態的な脱落膜化に必須であることが示唆された。また、Epac2、CRT 発現と ESC の老化との関連性も推察された。