

28PB-am136

ヒト子宮内膜間質細胞における EPAC シグナルによる C/EBP β を介したプロラクチンの発現上昇

○田村 和広¹, 吉江 幹浩¹, 草間 和哉², 今川 和彦², 桑原 直子¹, 立川 英一¹ (¹東京薬大薬, ²東大院農)

【目的】ヒト子宮内膜間質細胞は、月経周期分泌期に脱落膜細胞へと分化し（脱落膜化）、胞胚の着床に向けた子宮の受容能を獲得する。この妊娠成立に不可欠な脱落膜化過程では cAMP の増加に伴うプロテインキナーゼ A (PKA)系シグナルが活性化する。この PKA とは異なる cAMP 仲介因子である Exchange protein directly activated by cAMP (EPAC) は、PKA による脱落膜化をさらに促進する(Placenta, 34:212, 2013)。しかし、この促進作用の詳細なメカニズムは不明である。今回、脱落膜化時に発現が上昇するプロラクチン (PRL) と転写因子 CCAAT/Enhancer-Binding Protein (C/EBP) β に着目し、脱落膜化に対する PKA と EPAC の作用メカニズムについて初代培養ヒト子宮内膜間質細胞を用いて検討した。【方法】ヒト子宮内膜間質細胞に PKA 選択的、または EPAC 選択的アゴニスト、そして、アデニル酸シクラーゼ活性化薬フォルスコリン(FOR)を処置した時の PRL の転写活性を、PRL プロモーター配列を用いたルシフェラーゼアッセイにより解析した。また、EPAC サブタイプ(EPAC1、EPAC2)の発現を siRNA にて抑制した時の C/EBP β 発現量を定量的リアルタイム RT-PCR により解析した。【結果】PKA アゴニスト処置による PRL 転写活性は、EPAC アゴニストとの共処置によりさらに増加した。FOR 処置による PRL 転写活性レベルは PKA と EPAC アゴニストの共処置と同レベルであった。2 か所の C/EBP β 結合配列に変異を入れると EPAC アゴニスト処置による促進効果は、消失した。さらに、PKA アゴニスト処置による C/EBP β 発現は EPAC2 の発現抑制により減少した。【考察】EPAC2 は子宮内膜間質細胞の C/EBP β の発現を正に調節し、この PRL のプロモーター配列への結合を促すことにより、PKA による PRL 発現を増強することが示唆された。