

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏名 吉野 修

本研究は正所性子宮内膜および異所性子宮内膜すなわち子宮内膜症における炎症性サイトカイン産生のシグナル伝達経路を明らかにするため、MAP キナーゼ(Mitogen-activated protein kinase: MAPK) のうち、特に炎症に関与する p38MAPK を中心に解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

### 1. 正所性子宮子宮内膜における p38 MAPK

着床の起点において IL-1 $\beta$ が子宮内膜に作用することが知られている。IL-1 $\beta$ は、子宮内膜間質細胞の p38 MAPK リン酸化を活性化することを認めた。また、IL-1 $\beta$ により COX-2 mRNA 発現および IL-6 IL-8 MCP-1 の分泌が増加し、この効果は p38 MAPK 阻害剤である SB202190 により抑制された。プロゲステロンにより脱落膜化した子宮内膜間質細胞では IL-1 $\beta$ による COX-2 発現及び IL-6 IL-8 MCP-1 の分泌促進効果が有意に減少しており、この作用はプロゲステロンによる p38 リン酸化の抑制によるものであった。プロゲステロンは脱落膜化の過程において cAMP を誘導することが知られている。8-bromo-cAMP にて前処理された子宮内膜間質細胞では IL-1 $\beta$  による、p38 リン酸化の活性化が抑制された。子宮内膜におけるプロゲステロンの抗炎症作用の機序として、プロゲステロンにより誘導された cAMP が炎症性サイトカインによる p38 MAPK 活性化を抑制することが示唆された。

## 2 異所性子宮内膜における MAPK の調節機構についての検討

子宮内膜症性卵巣嚢胞より、子宮内膜症性間質細胞を分離・培養した。子宮内膜症性間質細胞を IL-1 $\beta$ (5ng/ml), TNF- $\alpha$ (100ng/ml), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4mM)で 15分刺激し各 MAPK のリン酸化及び総蛋白の発現を Western blot で調べた。

IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 各々の刺激により、ERK, p38, JNK すべてのリン酸化が認められ、IL-1 $\beta$ 刺激において最も強くリン酸化が認められた。IL-1 $\beta$ は COX-2 mRNA 発現と IL-6,IL-8 産生を刺激した。各種 MAPK 特異的阻害剤を用いた検討により、特に p38 MAPK を介する経路が最も重要であると考えられた。そこでマウス子宮内膜症モデルを用いて p38MAPK 阻害剤の効果につき検討を行った。

## 3 マウス子宮内膜症モデルを用いた検討

マウスを用いた子宮内膜症モデルを作成した。本モデルに p38 MAPK 阻害剤である FR167653 (藤沢薬品 30mg/kg)を投与したところ、コントロールと比べ有意に子宮内膜症病巣の縮小を認めた。さらに腹腔内サイトカインを検討した結果、FR167653 投与群において、IL-6・MCP-1 濃度の減少を認めたことより、FR167653 の効果は子宮内膜症に伴う腹腔内の炎症反応を抑制することにより発揮されている可能性が示唆された。

以上、本論分は正所性および異所性子宮内膜の炎症メディエーター産生において、特に p38MAPK が重要な役割を担っていること、そして p38MAPK 阻害剤が、子宮内膜症の新たな治療薬になりうる可能性を見出した。本研究は子宮内膜におけるシグナル伝達経路の解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。