

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 平田 哲也

本研究は、自然免疫において重要な役割を果たしていると考えられている Toll-like receptor(TLR)の子宮内膜における発現とその意義に関する検討である。患者様より同意を得た上で、良性疾患を理由に摘出した子宮より子宮内膜を採取し、そのヒト子宮内膜組織における TLR の発現を解析し、さらに、子宮内膜組織より、子宮内膜上皮細胞(EEC)、子宮内膜間質細胞(ESC)を分離培養し、TLR の発現と機能に関して基礎的検討を試みたものである。この検討により、下記の結果を得ている。

- ① 子宮内膜組織に対し定量的 PCR によって TLR2, TLR3, TLR4, TLR9mRNA の定量を行った。それにより、子宮内膜において、TLR2, TLR3, TLR4, TLR9mRNA の発現は月経期にその発現が高いことが示された。子宮内膜炎を起こしやすい月経期に TLR の発現が高いことは、感染防御の意義からしても合目的的であると考えられた。
- ② TLR の種類によって、上皮、間質の発現パターンが異なることが示された。これらの TLR はそれぞれ異なる病原体の構成成分に対するレセプターであり、病原体の種類によって異なる感染防御機構が存在する可能性が示された。
- ③ EEC と ESC に分離培養し、それぞれに対し、TLR4 のリガンドである Lipopolysaccharide(LPS)を添加し、それぞれの LPS 応答能につき検討した。EEC と ESC では、LPS 刺激による IL-8 産生に差異がみられた。これは、細胞表面上に CD14 を発現するかしないかに依存している可能性があることが示された。これより、EEC において、膜型 CD14 を持たないことにより、病原体に対する過剰な炎症反応を惹起しないようになっている可能性があることが示された。しかしながら、EEC も TLR4 を発現しており、sCD14 の存在下では細菌の侵入を認識する能力を持つことも示された。
- ④ さらに、感染防御において重要な役割を果たすサイトインである IFN- γ を ESC に添加することにより、ESC の LPS 応答能にどのような影響が

観察されるか検討したところ、IFN- γ が LPS 刺激による IL-8 産生を亢進させることが示された。IFN- γ が TLR4 を介した反応を亢進させ、病原体にたいする宿主防御機構を増強する可能性があることが示された

以上、本論文はヒト子宮内膜において、TLR の発現および機能に関する検討から、確かにヒト子宮内膜が TLR2、TLR3、TLR4、TLR9 を発現していることを明らかにした。さらに、特に TLR4 を介した LPS 認識機構が、ヒト子宮内膜に存在することを明らかにした。子宮内膜における自然免疫機構に関する報告は非常に少ない。本研究は、ヒト子宮内膜における自然免疫機構の解明に重要な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。