

[別紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 森本 千恵子

本研究は、哺乳類において性機能を中枢性に制御しているゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) のうち、ヒトにおいて新たに同定された新規 GnRH (GnRH II) の末梢における直接作用に着目し、子宮内膜症における GnRH II の発現と直接作用を検討し、下記の結果を得ている。

1. インフォームドコンセントのうえ手術時に採取したヒト子宮内膜症組織および子宮内膜症性卵巣嚢胞の間質細胞 (ESC) における GnRH I、GnRH II、GnRH I 受容体および GnRH II 受容体の mRNA 発現を RT-PCR 法を用いて検討した結果、すべての mRNA 発現が認められた。
2. GnRH II を ESC に添加培養し 5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 取り込み能の変化を検討した結果、ESC の BrdU 取り込み能は抑制され、GnRH II は直接的に ESC の増殖能を抑制することが示された。また、GnRH II の ESC に対する増殖抑制作用は、GnRH アンタゴニストである Antide により阻害され、Antide と同様の受容体を介して作用している可能性が示された。
3. ESC を IL-1 β により刺激後、GnRH II を添加し、COX-2、IL-8 mRNA の発現および IL-8 蛋白産生を検討した結果、GnRH II は ESC において、IL-1 β により誘導される COX-2 や IL-8 の発現を抑制することが示された。

4. 子宮内膜症患者より正所性子宮内膜と子宮内膜症性卵巣嚢胞を、また非子宮内膜症患者より正所性子宮内膜をインフォームドコンセントのうえ手術時に採取し、GnRH I、GnRH II、GnRH I 受容体およびGnRH II 受容体 mRNA の発現を定量的 RT-PCR 法で測定した結果、子宮内膜症患者の正所性子宮内膜と子宮内膜症性卵巣嚢胞における GnRH II mRNA レベルは、非子宮内膜症患者の正所性子宮内膜と比較し、増殖期・分泌期ともに有意に低下していた。In vitro の実験結果と照らし合わせると、子宮内膜症患者の子宮内膜での GnRH II 発現の低下が、ESC の増殖能および向炎症作用を促進させていると考えられた。

以上、本論文は子宮内膜症における GnRH II の直接作用を明らかにした。GnRH II は ESC の増殖抑制・抗炎症に直接関与していると考えられ、また、子宮内膜症患者での GnRH II 低下は、内因性の GnRH II による増殖抑制や抗炎症作用などの局所調節の破綻を惹起し、子宮内膜症の発症、病態の進展に重要な影響を与えている可能性が考えられた。子宮内膜症における GnRH II に関する新しい知見が得られたことは、子宮内膜症の病態形成における機序の解明およびその新たな治療戦略に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。