

[ 別紙 2 ]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 原 田 美 由 紀

本研究は、非妊娠子宮の運動がこれまで考えられてきたように、月経血の排出、精子や胚の輸送等の物理的作用のみではなく、その運動によりもたらされる子宮内膜への機械的刺激が生化学的シグナルに変換されることにより、子宮内膜における生理、病理的現象に関わる、という生化学的作用を持つ可能性について明らかにするため、

1. 子宮内膜への機械的刺激と炎症に関する検討
2. 子宮内膜への機械的刺激と分化に関する検討

を行い、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より子宮内膜間質細胞を分離し、これに伸展刺激を加えた。伸展刺激により、子宮内膜間質細胞において interleukin-8 (IL-8) mRNA 発現、IL-8 蛋白分泌が促進された。この過程には、MAPK カスケードの一つである extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK 1/2) の関与と子宮内膜間質細胞自身の自己分泌/傍分泌機構の関与が示唆された。またこの作用はプロゲステロンの存在下で抑制された。以上より、子宮筋運動により子宮内膜にもたらされた機械的刺激は、IL-8 産生という生化学的なシグナルに変換されることが示唆された。月経周期中、子宮筋運動が最も亢進している月経期において、この機械的刺激が子宮内膜における IL-8 発現を促進し、月経期子宮内膜における炎症反応に寄与していると考えられた。また、子宮内膜症患者で観察される異常子宮収縮は子宮内膜における IL-8 発現を促進し、病態の一つである炎症反応の促進に働いていることが考えられた。

2. 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より子宮内膜間質細胞を分離し、*in vitro decidualization* 法にて脱落膜化子宮内膜間質細胞に分化させ、これに伸展刺激を加えた。伸展刺激により、脱落膜化子宮内膜間質細胞において *insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1)* 蛋白分泌、*IGFBP-1 mRNA* 発現が促進された。この過程に、脱落膜化子宮内膜間質細胞自身の自己分泌/傍分泌機構の関与と転写調節の関与が示唆された。子宮運動により子宮内膜にもたらされた機械的刺激は、子宮内膜間質細胞の分化を促進することが示された。子宮筋運動異常の認められる病態において、胚や精子の輸送障害という物理的作用のみならず、機械的刺激による子宮内膜脱落膜化調節作用の障害により、これらの患者における着床障害の病因の一つとなりうることが考えられた。

以上、本論文は、非妊時の子宮運動により子宮内膜にもたらされる機械的刺激が、子宮内膜において生化学的シグナルに変換され、子宮内膜における炎症、分化に関わるという生化学的作用を持つ可能性を明らかにした。生殖臓器における機械的刺激の生化学的重要性の理解を深めることは、未だ不明な点の多い子宮内膜における多彩な生理・病理学的現象の解明につながり、さらに子宮内膜症、不妊症などの罹患率が高い疾患の新たな治療戦略の開発へ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。