

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 竹村 由里

本研究は、多面的機能を持つ重要なサイトカインであるアディポネクチンの子宮内膜および子宮内膜症における意義を明らかにするため、子宮内膜におけるアディポネクチン受容体の存在とアディポネクチンの作用、子宮内膜症へのアディポネクチンの関与、および子宮内膜症への AMPK を介した metformin の関与についての検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 同意の下、良性婦人科疾患患者より得た子宮内膜組織での検討により、子宮内膜組織、子宮内膜上皮細胞 (EEC)、子宮内膜間質細胞 (ESC) に、アディポネクチン、AdipoR1、AdipoR2 の mRNA および蛋白の発現を認めた。アディポネクチン、AdipoR1、AdipoR2 mRNA は子宮内膜において月経周期を通じて発現しており、AdipoR1 と AdipoR2 mRNA の発現は分泌期中期すなわち着床期に有意に高かった。また、アディポネクチンは ESC と EEC において AMPK をリン酸化させたことより子宮内膜に発現する AdipoR1、AdipoR2 は機能を持つことが示された。アディポネクチンを投与すると、ESC において IL-1 β によって誘導される炎症性サイトカイン (IL-6、IL-8、MCP-1) の産生量が経時的に有意に低下したことより、アディポネクチンが子宮内膜において抗炎症作用を発揮していることがわかった。
2. 子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中アディポネクチン濃度は、対照患者に比べ有意に低下しており、特に、Ⅲ/Ⅳ期の子宮内膜症では著しい低下が見られた。同様に、子宮内膜症患者の血清アディポネクチン濃度も、対照患者に比べて有意に低く、Ⅲ/Ⅳ期子宮内膜症ではさらに低下していた。また、これらのアディポネクチン濃度は、rASRM スコア、子宮内膜症スコアあるいは癒着スコアと逆相関した。ダグラス窩閉塞がある患者では、ない患者に比べ血清アディポネクチン濃度が有意に低かった。アディポネクチンの抗炎症作用、血管新生抑制作用、抗線維化作用を考慮すると、アディポネクチンが子宮内膜症の病理に関与している可能性がある。
3. 同意の下、卵巣子宮内膜症性嚢胞より得られた子宮内膜症組織から分離培養した子宮内膜症間質細胞 (EMSC) での検討により、metformin が EMSC において IL-1 β によって誘導される IL-8 産生、cAMP によって誘導されるアロマターゼの mRNA 発現および活性を用量依存性に抑制することを示した。さらに、metformin は、EMSC において用量依存性に BrdU 取り込みを阻害し細胞増殖を抑制したが、LDH の放出量やトリパンプルー陽性細胞数は増加させなかったことより細胞毒性は認めなかった。子宮内膜症組織における IL-1 β によって誘導される IL-8 産生やアロマターゼによるエストロゲンの局所産生は子宮内膜症の進展の原因であり、これらの抑制は子宮内膜症の治療に

以上、本論文は、子宮内膜および子宮内膜症にアディポネクチンが関与していることを明らかにした。子宮内膜では、アディポネクチンが抗炎症作用を発揮して着床という生理的現象の促進や子宮内膜症という病理的現象の抑制に関わっていると考えられた。子宮内膜症では、アディポネクチンと同様に AMPK を活性化してその作用を発揮する metformin が細胞レベルで子宮内膜症を抑制することがわかった。今後、動物実験レベルでの metformin の治療効果判定、将来的には子宮内膜症治療薬としての臨床応用が期待される。本研究は、子宮内膜および子宮内膜症をアディポネクチンや AMPK というこれまでにない視点で捉えた点で画期的であり、増加傾向にある着床障害や子宮内膜症の病態解明および治療開発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。