

本研究は子宮内膜症に対する直接的な治療効果を持つ薬物の開発を目指して、①Dienogest の子宮内膜症間質細胞 (ESC) に対する直接的細胞増殖抑制効果と、そのメカニズムについての細胞周期の観点からの検討、②子宮内膜および子宮内膜症病変における GHRH および GHRH の SV1 受容体 mRNA の発現と、GHRH が ESC の細胞増殖および細胞周期に与える影響、の 2 項目について研究し以下の結果を得ている。

①Dienogest の ESC に対する直接作用についての検討。

1. Dienogest の ESC に対する直接的細胞増殖抑制効果は、DNA への 5-Bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) 取り込み法にて DNA 合成能を指標として解析した。Dienogest は ESC 細胞の DNA 合成能を抑制し、直接的な細胞増殖抑制効果を示した。
2. フロサイトメトリーで細胞周期の分布を解析した結果、Dienogest は ESC 細胞において G0/G1 期停止を誘導した。

②子宮内膜症の病態における GHRH および GHRH の SV1 受容体の関与についての検討。

1. RT-nested PCR 法により、子宮内膜および子宮内膜症病変における GHRH および GHRH の SV1 受容体 mRNA の発現が明らかにされた。さらに、PCR 産物は DNA シーケンサーにより同定された。非子宮内膜症患者からの子宮内膜、子宮内膜症患者からの子宮内膜および子宮内膜症病変、3 種類の検体において GHRH mRNA の発現はほぼ同程度であった。一方、SV1 受容体の発現が子宮内膜および子宮内膜病変の間で有意差をもって、子宮内膜症病変において高い発現割合を認めた。子宮内膜症病変は子宮内膜より GHRH に対して高い感受性を持つ可能性が考えられた。
2. 先述のように、RT-nested PCR より、子宮内膜症患者の PBMC において、GHRH mRNA の発現が確認され、ESC の SV1 受容体に作用する局所因子として考えられた。
3. GHRH による ESC での cAMP 産生が EIA 法にて確認され、ESC 細胞は GHRH に対して感受性を持つことが示された。
4. BrdU 取り込み法とフローサイトメトリー法にて GHRH の直接的細胞増殖亢

以上、本論文では、①Dienogest の ESC に対する直接的な細胞増殖抑制効果が示され、この増殖抑制作用は、細胞周期の G0/G1 arrest の誘導によるものと考えられた。よって、Dienogest は子宮内膜症の病巣に直接作用する新たな薬物療法として発展する可能性が考えられた。②子宮内膜症において GHRH および GHRH の SV1 受容体 mRNA の発現が認められ、さらに、ESC における SV1 受容体を介して GHRH が作用することにより細胞増殖亢進や細胞周期の促進が惹起されることが示唆された。よって、子宮内膜症病変および腹腔 PBMC 由来の GHRH が局所因子として子宮内膜症の発症、進展に影響を与えている可能性が考えられた。総合すると、今回の研究より、従来のエストロゲン抑制とは違った機序での子宮内膜症治療の可能性が示された。よって本論文は学位の授与に値するものと考えられる。