

論文の内容の要旨

論文題目

Tunicamycin は子宮内膜症間質細胞における TRAIL 誘導性アポトーシスを特異的に増強する

指導教員 武谷 雄二 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

生殖加齢発達医学専攻

氏名 長谷川 亜希子

【目的】子宮内膜症細胞において Tumor necrosis factor(TNF)-related apoptosis inducing ligand(TRAIL)抵抗性にアポトーシスが減少することが子宮内膜症の一因と考えられている。近年、Tunicamycin(TM) が TRAIL に対する感受性を増強することにより抗腫瘍効果を持つことが報告された。本研究では TM が子宮内膜症間質細胞(ESC)特異的に TRAIL 感受性を増強させるか否かを検討した。

【方法】倫理委員会の承認を得、文書同意のもと手術で得られた子宮内膜症組織と正所性子宮内膜より ESC と正所性子宮内膜間質細胞(EmSC)を分離培養して実験に供した。ESC および EmSC に TM(2ug/ml)を添加し、TRAIL 受容体である DR5 mRNA の経時的発現を定量的 PCR にて測定した。ESC および EmSC に TM(2ug/ml)を 16 時間添加した後、TRAIL(200ng/ml)を 24 時間添加し、アポトーシスを flow cytometry にて定量した。また ESC に TRAIL 添加の 1 時間前に z-VAD-fmk(caspase 阻害剤、30uM)を添加して同様の実験を施行した。さらに、ESC に DR5 siRNA(50nM)を 24 時間導入の後、同様の実験を施行した。

【成績】TM は ESC における DR5 mRNA の発現を 12 時間で対照の 3.7 倍に、EmSC においては 12 時

間で対象の 5.0 倍に有意に増加させた。TM の前処置により ESC における TRAIL 誘導性アポトーシス (74.6%)は対照(4.7%)に比し著明に増加した。しかし、EmSC ではこのような増加は認めなかった。ESC で認められた増加は z-VAD-fmk 添加により 26.1%まで抑制され、caspase 依存性と考えられた。また、DR5 siRNA 導入により TM による DR5 mRNA 発現の増加が抑制されるとともに TRAIL 誘導性アポトーシスも 33.5%まで有意に抑制された。

【結論】TM は ESC 特異的に DR5 の発現を誘導して TRAIL 誘導性アポトーシスを増強し、子宮内膜症治療に有用となる可能性が示された。