

審査の結果の要旨

氏名 長谷川 亜希子

本研究は子宮内膜症の進展機序に関連していることが知られる、子宮内膜症細胞のアポトーシス抵抗性を改善させ、子宮内膜症の新たな治療法を示すことを目的として、tunicamycin および TRAIL 添加による子宮内膜症細胞のアポトーシス誘導を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 子宮内膜症組織においては正所性子宮内膜組織に比べ TRAIL 受容体である DR5 の発現が低下していることを示した。子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中に OPG が増加し、TRAIL/OPG 比が減弱しているという以前の報告と合わせ、子宮内膜症患者においては子宮内膜症間質細胞における TRAIL 誘導性アポトーシスが ligand および receptor の両面から減弱していることが明らかとなった。
2. 子宮内膜症間質細胞にツニカマイシンを添加すると、DR5 mRNA の発現が有意に増加した。そこで、ツニカマイシン前処置の後に TRAIL を添加するとアポトーシスの有意な増加がみられた。2 剤併用によるアポトーシス増加は DR5 siRNA 導入により有意に抑制されたことより DR5 の発現誘導を介したものであることが示された。また、pan caspase inhibitor 投与により同様にアポトーシス増加が有意に抑制されたことより、この apoptosis に caspase 経路が関与していることが示された。
3. 正所性子宮内膜間質細胞ではツニカマイシン添加による DR5 mRNA の発現誘

導は認められたが tunicamycin および TRAIL の 2 剤併用によるアポトーシス増加はみられなかった。よってツニカマイシンによる TRAIL 誘導性アポトーシスの増加は子宮内膜症間質細胞に特異的であることが示された。

4. 子宮内膜症間質細胞での 2 剤併用によるアポトーシス増加に小胞体ストレス経路の一つである IRE1-sXBP1 系の関与を認めるか検討した。子宮内膜症間質細胞ではツニカマイシン添加による sXBP1 mRNA の発現誘導を認め、IRE1-sXBP1 系の活性化を認めた。次に IRE1 siRNA を導入した子宮内膜症間質細胞にツニカマイシン添加を施行したところ、sXBP1 mRNA の抑制を認めたが DR5 mRNA の抑制は認めなかった。以上より、2 剤併用による子宮内膜症間質細胞におけるアポトーシス誘導に IRE1-sXBP1 系の関与は低い可能性が示された。
5. ツニカマイシンと TRAIL の 2 剤併用はホルモンに影響なく子宮内膜症のアポトーシスを誘導するものであり、子宮内膜症治療に有効である可能性が示された。今後ツニカマイシンの安全性につき生体モデルでの検討が必要と考えられた。

以上、本論文は子宮内膜症間質細胞において、tunicamycin および TRAIL の 2 剤併用による新たなアポトーシス誘導の可能性を示した。本研究は子宮内膜症の新たな治療法開発に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。