

審査の結果の要旨

氏名 泉 玄太郎

本論文は、子宮内膜症の病因病態における樹状細胞の役割を明らかにすることを目的に、子宮内膜症の発症因子として知られている逆流月経血との相互作用や、油性造影剤の効果に注目した研究を行い、以下の結果を得た。

1. 良性婦人科疾患に対して腹腔鏡手術を受けた患者の腹腔内貯留液を回収し、そこから単離した単核球中の、樹状細胞についてフローサイトメトリーによる解析を行い、子宮内膜症患者群と非子宮内膜症患者群について比較を行った。腹腔内の樹状細胞のほとんどを占める MDC1 に発現する C 型レクチンの発現を比較したところ、Mannose receptor (MR) 陽性 MDC1 が子宮内膜症患者に有意に多くみられることがわかった。

2. ヒト子宮内膜間質細胞 (Endometrial stromal cell: ESC) の初代培養を行い、細胞を蛍光染色した上で、細胞死を誘導 (dead ESC: dESC) して、逆流月経血中の子宮内膜細胞のモデルとした。一方、ヒト末梢血から単球を単離して培養して、Monocyte derived dendritic cell (MoDC) を分化誘導し、腹腔内樹状細胞のモデルとし、これらを共培養して相互作用を解析した。MoDC は dESC を貪食したが、MR 発現が高い MoDC がより多く dESC を貪食することが示された。さらに、dESC を貪食した MoDC の IL1 β および IL6 の mRNA 発現が有意に亢進していた。これらの結果から、子宮内膜症患者の腹腔内の DC は MR を高発現しており、そのため死内膜細胞貪食能が高く、その結果 IL1 β や IL6 を介して子宮内膜症を増悪させている可能性が示唆された。

3. 油性造影剤 Lipiodol を用いた子宮卵管造影後の患者の腹腔内の免疫担当細胞の評価を行ったところ、成熟 MDC の増加、PDC の増加、制御性 T 細胞の増加という特徴がみられた。さらに、in vitro の検討では、MoDC に Lipiodol を投与したところ、MoDC の成熟化がみられ、その IL6 産生が抑制され、CD4 陽性 T 細胞との共培養では、Treg/CD4 陽性細胞の割合が有意に増加した。さらに、子宮内膜症モデルマウスを作製し、腹腔内に Lipiodol を投与したところ、子宮内膜症様病変の数、重量と有意差をもって Lipiodol 群で少なかった。さらに、マウス腹腔内の各種サイトカインの発現を ELISA にて評価したところ、IL6 の濃度は有意差を持って Lipiodol 群で低値であった。そのため、Lipiodol は樹状細胞の IL6 産生能を低下させることで、子宮内膜症様病変の形成を抑制する可能性が示唆された。

以上の研究より、子宮内膜症の発症進展に腹腔内の MR 陽性樹状細胞の関与があることが示された。また、Lipiodol によって樹状細胞の機能を変化させることが、子宮内膜症の治

療につながる可能性が示唆された。本研究は、樹状細胞と子宮内膜症の関係を明らかにし、さらに子宮内膜症の新規治療法の可能性も示されており、学位の授与に値するものと考えられる。