




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第471号	氏名	安達正武
審査委員会委員	主査氏名	吉岡秀克	
	副査氏名	藤倉美久	
	副査氏名	久保田敏昭	
<p>Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic cells: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis (ヒト子宮内膜症間質細胞の細胞外マトリックスに対する接着性は増強している—子宮内膜症の進展に関するメカニズムについて—)</p> <p>子宮内膜症は生殖年齢の女性の3~10%に発生するestrogen依存性の良性疾患である。子宮内膜症は正所性子宮内膜と同様に月経周期を伴い、出血、凝血、吸収を繰り返して癒痕化し、増悪する。その結果、病状は進行し、不妊症や慢性骨盤痛の特徴的な症状が出現する。子宮内膜症の初期段階では、既存の子宮内膜症病変から分離して腹水中に浮遊している子宮内膜症細胞が腹膜表面に接着し、生着する。その後、子宮内膜症細胞は腹膜中皮下に侵入、増殖し、新しい子宮内膜症病変を形成する。この過程において、子宮内膜症間質細胞は初期の接着に関与し、子宮内膜症腺上皮細胞は子宮内膜症病変の増殖に関与すると考えられている。腹膜の細胞外マトリックスの主な構成成分にはcollagen I、collagen IV、tenascin、vitronectin、fibronectin、lamininがあり、いずれも子宮内膜症細胞の接着に関与していると考えられる。この接着の際には、腹膜の細胞外マトリックスの成分に対する接着性が増強し、増殖能が亢進している。integrinは細胞外マトリックスの受容体である。今回、申請者は種々の細胞外マトリックス蛋白に対する子宮内膜症間質細胞および正常子宮間質細胞の接着性とintegrinの発現について検討した。</p> <p>方法は卵巣子宮内膜症性嚢胞または子宮筋腫の手術時に、文書による患者の同意を得て子宮内膜症組織 (n=7) および増殖期の正常子宮内膜 (n=6) を採取し、子宮内膜症間質細胞および正常子宮間質細胞を分離、培養した。培養子宮内膜症間質細胞および正常子宮間質細胞の細胞外マトリックスの接着について、cell adhesion assayを用いて検討した。また、これらの細胞におけるintegrinの発現について、Western blot法を用いて検討した。</p> <p>その結果、cell adhesion assayにより、子宮内膜症間質細胞、正常子宮間質細胞とも接着性を認めた。子宮内膜症間質細胞のcollagen Iおよびcollagen IVに対する接着性は正常子宮間質細胞に比べて、有意に増強していた (p<0.0001)。fibronectinおよびlamininに対する接着性は子宮内膜症間質細胞のみに認めた。しかし、両細胞ともにfibrinogenに対する接着性は示さなかった。Western blot法による検討では、子宮内膜症間質細胞におけるintegrin $\alpha 1$、$\alpha 2$、αV、$\beta 1$、$\beta 3$ subunitの発現が増強していた。一方、integrin $\alpha 3$、αL subunitの発現が減弱していた。</p> <p>子宮内膜症間質細胞は正常子宮間質細胞と比較して、細胞外マトリックス蛋白に対し、より強い接着性を獲得していると考えられた。この接着性の増強には、integrinの発現の異常が関与していると推察された。Integrinを介する子宮内膜症間質細胞と細胞外マトリックスとの相互作用は、病態の進行に必要な子宮内膜症細胞の増殖、活性化、分化、浸潤を誘導すると考えられた。</p> <p>この研究は子宮内膜症の初期の分子メカニズムを解明するものであり、審査員の合議により、本論文は学位 (博士) に値するものと判断した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 安達 正武

論 文 題 目

Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic stromal cells:
a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis

(細胞外マトリックスとの接触による異所性ヒト子宮内膜間質細胞の増強—子宮内膜症の進展に対するメカニズムの可能性について—)

要 旨

【緒言】子宮内膜症は生殖年齢の女性の3~10%に発生する estrogen 依存性の良性疾患である。腹腔内での癒痕化を特徴とする子宮内膜症は、正所性子宮内膜と同様に月経周期に伴い、組織学的構造および機能も周期的変化が認められ、出血、凝血、吸収を繰り返して癒痕化し、増悪する。その結果、病状は進行し、不妊症や慢性骨盤痛等の特徴的な症状が出現する。子宮内膜症の進展における初期段階では、まず既存の子宮内膜症病変から分離して腹水中に浮遊している子宮内膜症細胞が腹膜表面に接着し、生着する。その後、子宮内膜症細胞は腹膜中皮下に侵入・増殖し、新しい子宮内膜症病変を形成する。この過程において、子宮内膜症間質細胞は初期の接着に関与し、子宮内膜症腺上皮細胞は子宮内膜症病変の増殖に関与すると考えられている。子宮内膜症病変の形成過程において、子宮内膜症細胞は、接着分子とその受容体を介する細胞-細胞間相互作用および細胞-細胞外マトリックス間相互作用を確立する必要がある。腹膜の細胞外マトリックスの主な構成成分には collagen I, collagen IV, tenascin, vitronectin, fibronectin, laminin があり、いずれも子宮内膜症細胞の接着に関与していると考えられる。Integrin は細胞が細胞外マトリックスに接着する際に最も重要な受容体である。Integrin の接着分子に対する特異性は、 α 鎖と β 鎖の組み合わせによって決定される。Integrin を介するシグナルの伝達により、

子宮内膜症細胞の腹膜への接着が始まると考えられる。今回、種々の細胞外マトリックス蛋白に対する子宮内膜症間質細胞および正常子宮内膜間質細胞の接着性とこれらの細胞外マトリックス蛋白に対する受容体である integrin の発現について検討した。

【研究対象および方法】 卵巣子宮内膜症性嚢胞または子宮筋腫の手術時に、文書による患者の同意を得て子宮内膜症組織 (n=7) および増殖期の正常子宮内膜 (n=6) を採取し、子宮内膜症間質細胞および正常子宮内膜間質細胞を分離・培養した。培養子宮内膜症性間質細胞および正常子宮内膜間質細胞の差細胞外マトリックスへの接着について、CytoSelect™48-well cell adhesion assay (ECM Array, Cell Biolabs, Inc., San Diego, CA, USA) を用いて検討した。また、これらの細胞におけるインテグリンの発現について、Western blot 法を用いて検討した。

【結果】 Cell adhesion assay による検討では、collagen I および collagen IV に対しては、子宮内膜症間質細胞および正常子宮内膜間質細胞ともに接着が認められた。特に子宮内膜症間質細胞の接着能は亢進していた。しかし、fibronectin および laminin に対しては、子宮内膜症間質細胞のみで接着が認められた。種々の子宮内膜間質細胞に対するレセプターとして機能する Integrin の発現について Western blot 法にて検討したところ、正常子宮内膜間質細胞と比較して子宮内膜症間質細胞で、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 αv 、 $\beta 1$ および $\beta 3$ subunit の発現が増強していた。一方、子宮内膜症間質細胞における integrin $\alpha 3$ および αL subunit の発現は減弱していた。

【結語】 子宮内膜症間質細胞は、正常子宮内膜間質細胞と比較して、細胞外マトリックス蛋白に対して、より強い接着性を獲得していることが分かった。この接着性の増強にはインテグリンが関与していると推測された。インテグリンを介する子宮内膜症間質細胞と細胞外マトリックスとの相互作用は、病態の進行に必要な子宮内膜症細胞の増殖、活性化、分化、浸潤を誘導すると考えられた。