

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1605 号	氏名	門田 友里
審査委員	主査 脇野 修 副査 常山 幸一 副査 栗飯原 賢一		

題目 Expression of SMADs in orthotopic human endometrium, ovarian endometriosis, and endometriotic lesions in a murine model (ヒト正常子宮内膜、卵巣子宮内膜症およびモデルマウスの内膜症病変における SMAD の発現に関する検討)

著者 Yuri Kadota, Takeshi Kato, Kana Kasai, Takako Kawakita, Misaki Murayama, Akari Shinya, Hikari Sasada, Sachiko Katayama, Mari Nii, Shota Yamamoto, Hiroki Noguchi, Kou Tamura, Hidenori Aoki, Miyu Taniguchi, Tomotaka Nakagawa, Takashi Kaji, Masato Nishimura, Riyo Kinouchi, Kanako Yoshida, Takeshi Iwasa
 2024 年発行 Endocrine Journal に掲載予定
 DOI:10.1507/endocrj.EJ23-0486
 (主任教授 岩佐 武)

要旨 子宮内膜症は、子宮内膜類似組織が子宮外に存在する疾患で、生殖可能年齢女性の 6-10% が罹患し、月経困難症や不妊症を引き起こす。発症機序として、子宮内膜移植説が広く支持されており、月経血の逆流に加えて慢性的な炎症反応が関与すると考えられている。

アクチビンは細胞増殖と分化、炎症および線維化に関与する細胞増殖因子で、卵胞液中に多く含まれ、排卵により子宮内膜症の好発部位である卵巣周囲やダグラス窩に散布されることが知られている。アクチビンの主要な細胞内シグナル伝達経路として、Suppressor of mothers against decapentaplegic (SMAD) 経路があ

る。

申請者らは、これまでに子宮内膜症モデルマウスの内膜症病変では phosphorylated SMAD2/3 (pSMAD2/3) の発現を認め、アクチビンの腹腔内投与が病変の発生を促進することを報告してきた。そこで、アクチビンが SMAD 伝達経路を介して子宮内膜症の発症や進展に関与していると仮定して、ヒトの正常子宮内膜組織、内膜症病変、モデルマウスの内膜症病変における SMAD 蛋白の発現を比較検討した。

まず、子宮内膜症患者 10 例と非子宮内膜症患者 5 例を対象とし、子宮内膜症病変と正所性子宮内膜における pSMAD2/3 と SMAD7 の発現について、免疫組織化学染色にて確認した。さらに、子宮内膜症モデルマウスを用いて、アクチビン投与群と非投与群で、内膜症病変のサイズと SMAD の発現について免疫組織化学染色とウエスタンブロット法を用いて比較検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 非子宮内膜症患者および子宮内膜症患者の正所性内膜、子宮内膜症病変ともに pSMAD2/3、SMAD7 が発現していた。
2. モデルマウスの実験ではアクチビン投与群は非投与群と比較して子宮内膜症病変の最大径、総面積ともに有意に大きかった。
3. モデルマウスの実験ではアクチビン投与群、非投与群ともに内膜症病変において pSMAD2/3、SMAD7 が発現していた。pSMAD2/3 については両群間で有意差はなかったがアクチビン投与群で発現の増加傾向を認め、SMAD7 についてはアクチビン投与群で有意に強く発現していた。アクチビンにより SMAD 経路が活性化されたことに伴い、抑制型 SMAD である SMAD7 の上昇を認めたと考えられた。

以上の結果より、アクチビンが SMAD 伝達経路を活性化し、子宮内膜症病変の発生を促進していることが示唆された。また、このことから SMAD7 が子宮内膜症の治療標的となる可能性が考えられた。本研究成果は、子宮内膜症の発生機序や治療標的に関して新しい知見を得た点で意義は大きく、学位授与に値すると判定した。