

令和 6年 2月

池淵愛 学位論文審査要旨

主 査 山 崎 章

副主査 檜 山 武 史

同 谷 口 文 紀

主論文

Increased chemokine ligand 26 expression and its involvement in epithelial-mesenchymal transition in the endometrium with adenomyosis

(子宮腺筋症の子宮内膜におけるケモカインリガンド26の発現増加と上皮間葉転換への関与)

(著者：池淵愛、尾崎充彦、和田郁美、長田広樹、柳樂慶、東幸弘、岡田太、原田省、谷口文紀)

令和5年 Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction

DOI:10.1016/j.jogoh.2023.102645

参考論文

1. Efficacy of norethisterone in patients with ovarian endometrioma

(卵巣子宮内膜症性嚢胞を有する患者に対するノルエチステロンの効果)

(著者：谷口文紀、江夏亜希子、池淵愛、山根恵美子、森山真亜子、村上二郎、原田崇、原田省)

平成29年 Yonago Acta Medica 60巻 182項～185頁

2. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis

(子宮腺筋症患者に対する黄体ホルモン治療としてのLNG-IUSとジエノゲストの比較対照試験)

(著者：太田郁子、谷口文紀、太田啓明、長田広樹、和田郁美、中曾崇也、池淵愛、佐藤絵理、東幸弘、原田省)

令和3年 Reproductive Medicine and Biology 20巻 427頁～434頁

学位論文要旨

Increased chemokine ligand 26 expression and its involvement in epithelial-mesenchymal transition in the endometrium with adenomyosis

(子宮腺筋症の子宮内膜におけるケモカインリガンド26の発現増加と上皮間葉転換への関与)

子宮腺筋症は、子宮内膜あるいはその類似組織が子宮筋層内に生着・増殖し、月経困難症、慢性骨盤痛、過多月経による貧血、不妊などの症状をきたす疾患である。本研究では、子宮腺筋症の正所性子宮内膜で発現する炎症性サイトカインに関する主要な因子を同定し、病態形成への役割と上皮間葉転換(EMT)との関連について検討した。

方法

子宮腺筋症を有する、あるいは有さない閉経前女性の子宮内膜組織を採取し、DNAアレイにより炎症性サイトカイン群の遺伝子発現解析を行った。抽出した遺伝子とその蛋白発現について、追加採取した検体を用いたReal-time RT-PCR、および子宮摘出手術で得た組織検体を用いた免疫組織化学染色により評価した。免疫組織化学染色では、術前の偽閉経療法を受けた患者を含め、子宮内膜組織における発現について H-scoreを用いて解析した。また、CCL26と上皮間葉転換(EMT)関連因子の発現に相関があるか否か検討した。さらに、培養子宮内膜上皮細胞を用いた浸潤アッセイを施行した。

結果

DNAアレイにおいては、子宮腺筋症を有する子宮内膜組織では、有さない子宮内膜組織に比して、CCL26、IL-1B、およびCCL3遺伝子の発現が高く、C5とCXCL9遺伝子の発現低下がみられた。この5つの遺伝子を対象としたReal-time RT-PCRでは、子宮腺筋症を有する子宮内膜組織においてCCL26の発現が有意に高かったが、月経周期による発現レベルの変化はみられなかった。免疫組織化学染色では、子宮腺筋症を有する子宮内膜基底層において、CCL26の著明な発現増強を認め、その発現に偽閉経療法の影響はみられなかった。子宮内膜基底層におけるCCL26発現と、N-cadherinあるいはZEB1発現において正の相関を認めた。また、培養液中へのリコンビナントCCL26の添加により、子宮内膜上皮細胞の浸潤能亢進がみられた。

考 察

子宮腺筋症はMRI検査や超音波断層法の発達により画像検査によって診断されることが多いが、確定診断には摘出子宮の病理組織検査を要する。現状では、本症の発生・進展の機序、組織学的な診断基準、進行度分類、それに応じた治療法も定まっていない。近年の晩産化により、本症の好発年齢である30歳後半から40歳代では子宮温存を希望されることが多いことから、本症の早期診断は適切な治療を提供する上で非常に重要である。したがって外来診療で非侵襲的に採取可能な子宮内膜組織を用いて、子宮腺筋症の診断に有用な因子を同定することを研究目的とした。本研究成績より、子宮腺筋症患者の子宮内膜基底層においてCCL26発現が亢進し、さらにCCL26とEMTマーカーの発現に正の相関がみられることを明らかにした。

本症の発生機序として最も有力な子宮内膜陥入説では、子宮内容除去術や子宮内膜の蠕動亢進に起因する子宮内膜組織の微小外傷により、TIAR(Tissue injury and repair)と称されるメカニズムが活性化され、子宮内膜・筋層境界領域の局所炎症が惹起される結果、子宮内膜基底層組織の子宮筋層内への浸潤が促進されると考えられているが、詳細については不明な点が多い。

本研究で着目したCCL26は好酸球の遊走を促進する炎症性サイトカインであり、喘息やアトピー性皮膚炎の病態に関与する。子宮腺筋症患者の子宮内膜組織においては、上皮細胞において発現亢進したCCL26がCCR3受容体と結合し、下流の転写因子であるZEB1が細胞質から核内移行する結果、EMTを誘導すると考えられた。今回、子宮摘出を行った子宮腺筋症症例のうち、子宮内膜から筋層に向かって病変が浸潤するIntrinsic typeが約80%を占めていたことから、特にIntrinsic typeにおいては、子宮内膜組織基底層で発現するCCL26が診断マーカー分子となる可能性があると考えられた。

CCL26が子宮腺筋症の発症に直接的に関与しているのか、病変周囲で炎症状態が惹起された結果、二次的に発現が上昇しているのかは不明であるため、子宮腺筋症の病態解明に向けて今後さらなる研究が必要である。

結 論

CCL26は、子宮内膜組織の基底層においてEMTを誘導することにより、子宮腺筋症の発症あるいは進展機序に関与することを示した。