

令和 6年 2月

森山真亜子 学位論文審査要旨

主 査 岡 田 太
副主査 難 波 範 行
同 谷 口 文 紀

主論文

Role of tenascin C in lesion formation in early peritoneal endometriosis

(子宮内膜症腹膜病変の初期形成におけるテネイシンCの役割)

(著者：森山真亜子、中村和臣、長田広樹、和田郁美、柳樂慶、東幸弘、佐藤絵理、
原田省、谷口文紀)

令和6年 F&S Science doi.org/10.1016/j.xfss.2023.12.004

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頁～185頁

2. A case report of an Accessory and Cavitated Uterine Mass treated with total laparoscopic hysterectomy

(全腹腔鏡下子宮全摘術を施行した Accessory and Cavitated Uterine Mass の一例)

(著者：東幸弘、谷口文紀、Hermawan Wibisono、池淵愛、森山真亜子、原田省)

令和3年 Yonago Acta Medica 64巻 207頁～209頁

学 位 論 文 要 旨

Role of tenascin C in lesion formation in early peritoneal endometriosis

(子宮内膜症腹膜病変の初期形成におけるテネイシンCの役割)

子宮内膜症は子宮内膜に類似した組織が子宮以外の部位に発生する疾患であり、月経困難症や不妊の原因となる。病因としては、逆流月経血中の子宮内膜組織が、腹腔内へ脱落することにより骨盤腹膜に生着・浸潤する「子宮内膜移植説」が有力であるが、未だ発生機序は明らかではない。腹腔内の局所環境が発症・進展過程において重要であるとされ、これまで、研究対象として子宮内膜あるいは子宮内膜症組織に主眼を置いた研究がなされてきた。本研究では、逆流月経血の受け手側である腹膜組織に着目し、子宮内膜症腹膜病変の初期形成に関与する因子について検討した。

方 法

7週齢雌マウスを用いて子宮内膜症モデルマウスを作製した。卵巣摘出とエストラジオールの投与により性周期を調整した。ドナーマウス由来の細切した子宮組織片を、レシピエントマウスの腹腔内に移植した。移植後3日に開腹して子宮内膜症病変を評価し、腹膜組織については病変周囲腹膜 (peritoneum surrounding the lesions: PSL) と正常腹膜 (peritoneum distal to lesions: PDL) に分けて採取した。PCRアレイを用いて、接着関連因子群の遺伝子発現をスクリーニングし、発現差の大きい遺伝子群についてRT-PCRで検討した。その結果、PSLで最も著明な発現増強を認めたテネイシンC (Tenascin-C: Tnc) に着目した。Tncノックアウトマウス (Tenascin-C knockout mouse: TncKO) と野生型マウス (wild type mouse: WT) を用いて、WT to WT、WT to TncKO、TncKO to WT、TncKO to TncKO (ドナー to レシピエント) の4種類のモデルマウスを作製した。これらの子宮内膜症病変の接着を比較し、増殖能とT細胞の集簇をKi67およびCD3の免疫組織化学染色で、腹腔洗浄液中マクロファージの分布をフローサイトメトリーで評価した。子宮内膜症患者由来の子宮内膜間質細胞と腹膜中皮細胞による共培養系を用い、Tnc-siRNA導入による細胞浸潤への影響をみた。

結 果

PCRアレイおよびRT-PCRにおいて、PSLではPDLに比してTncの著明な遺伝子発現増強を認めた。4種類のモデルマウスの比較により、レシピエントマウスをTncKOとした場合に接着病変数の減少と病変重量の低下を認めた。また、TncKO to TncKO群では浮遊子宮片数の増加がみられた。WT to WT群に比して、TncKO to TncKO群では病変の上皮および間質組織に

おけるKi67およびCD3の発現比率と強度の低下がみられ、腹腔洗浄液中M1マクロファージ割合の減少とM2マクロファージ割合の増加がみられた。ヒト細胞を用いた共培養系では、両細胞におけるTnc遺伝子ノックダウンにより子宮内膜間質細胞の浸潤比率が減少した。

考 察

子宮内膜症は生殖年齢女性の約10%が罹患しているとされ、最近では受療率の増加がみられる現代病である。本症は良性疾患であるにもかかわらず、転移・播種・再発をきたし、周囲臓器と癒着病変を形成するなど悪性腫瘍に類似した特徴を有する。月経痛を有する思春期女性の大半が初期段階の子宮内膜症を有することから、若年期からの医療介入が求められている。さらに、慢性炎症性疾患の側面を有し、将来の産科合併症や心血管疾患の発生への影響が危惧される疾患である。現行の薬物治療の中心であるホルモン療法は、卵巣ホルモン分泌ならびに排卵を抑制することから、挙児希望のある患者には適応が制限される。発生仮説として「子宮内膜移植説」が広く受け入れられているが、生殖年齢女性の約90%に月経血逆流がみられるのに、なぜ約10%にしか発症しないのかという問いに明確な答えはない。これまで腹膜組織を対象とした検討は稀有であることから、未開拓の対象である腹膜組織由来因子の検証による治療標的分子の探索を目指した。

Tncは癌組織や創傷治癒過程に発現し、細胞の分化・増殖や浸潤に関与する細胞外マトリックス糖タンパクである。TncKOを応用したモデルマウスの作製により、子宮内膜症初期病変の形成過程において、病変周囲腹膜組織で発現するTncが重要な役割を有することを明らかにした。ここでは、TncKO to TncKO群において、病変組織の増殖能やT細胞集簇の抑制、ならびに腹腔洗浄液中マクロファージの分布の特徴を見出した。ヒト細胞を用いた共培養系では、発症起点と考えられる子宮内膜間質細胞の接着・浸潤過程におけるTncの関与を示し、病変の形成初期段階において重要な役割を有することを明らかにした。また、TncKOに明らかな奇形や産仔数の減少がみられなかったことから、Tncを標的分子とする薬物治療は、ホルモン療法が適さない子宮内膜症合併不妊患者に対する福音となる可能性がある。

本研究成績は、Tncを標的分子とした新たな治療戦略を示唆し、子宮内膜症患者の疼痛ならびに妊孕性の改善につながる可能性を示した。今後は、Tncをはじめとする腹膜由来分子の子宮内膜症発症・進展に関わる分子メカニズムのさらなる解明が必要である。

結 論

Tncは子宮内膜症病変の初期発生における細胞接着・浸潤のキーファクターであることが示唆された。