

平成 21 年 2 月

田頭由紀子 学位論文審査要旨

主 査 汐 田 剛 史
副主査 神 崎 晋
同 原 田 省

主論文

Interleukin-10 attenuates TNF- α -induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells

(子宮内膜症間質細胞におけるIL-10によるTNF- α 誘導性IL-6産生の抑制)

(著者：田頭由紀子、谷口文紀、原田省、池田綾子、渡邊彩子、寺川直樹)

平成21年 Fertility and Sterility 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Interleukin-10 attenuates TNF- α -induced interleukin-6 production in endometriotic stromal cells

(子宮内膜症間質細胞におけるIL-10によるTNF- α 誘導性IL-6産生の抑制)

疼痛と不妊を主症状とする子宮内膜症の病因は未だ明らかではないが、腹腔内局所の炎症が本症の病態に関与することが示唆されている。これまでに、内膜症合併不妊症患者の腹水中には、Tumor necrosis factor- α (TNF- α)やInterleukin-6 (IL-6)などの炎症性サイトカインが高濃度に存在することを報告した。さらに、IL-6は初期胚発育、精子運動能、および卵巣顆粒膜細胞のエストロゲン産生を抑制することにより妊孕能を低下させることを明らかにした。

T細胞活性抑制因子として分離されたIL-10は抗炎症性サイトカインとして知られ、JAK/STAT3経路を介して活性化マクロファージのサイトカイン産生を抑制することが報告されている。本研究では、IL-10 が内膜症細胞からのIL-6産生に及ぼす影響とその細胞内シグナル伝達について検討した。

方 法

患者の同意を得て、摘出子宮および卵巣チョコレート嚢胞壁から子宮内膜と内膜症間質細胞を分離培養した。子宮内膜間質細胞および内膜症間質細胞におけるIL-10遺伝子発現量をreal-time RT-PCRで、IL-10受容体蛋白発現を免疫細胞染色で検索した。TNF- α (0.1 ng/ml) とIL-10 (10 ng/ml) を添加し、IL-6の遺伝子発現量をreal-time RT-PCRで、蛋白産生量をELISAで測定した。TNF- α により誘導されるNF- κ B、MAPKおよびJAK/STAT3経路のシグナル分子のリン酸化に対するIL-10の影響を、Western blot法で検討した。JAK阻害剤 (AG490) 添加がIL-10の抑制作用に及ぼす影響をIL-6遺伝子発現を指標として評価した。IL-10の添加がNF- κ B(p65)蛋白の核内移行に対する影響を、ELISAにて検討した。

結 果

子宮内膜症間質細胞では内膜間質細胞に比較して、IL-10遺伝子発現が減弱していた。内膜症間質細胞に、IL-10受容体の蛋白発現を認めた。IL-10の添加は、TNF- α によって誘導

されたIL-6遺伝子発現および蛋白産生を抑制した。TNF- α によって活性化されたI κ B、ERK1/2およびJNK1/2蛋白のリン酸化は、IL-10の添加により抑制された。JAK阻害剤でSTAT3経路を遮断すると、IL-10の抑制効果は消失した。IL-10はNF- κ Bの核内移行を阻害した。

考 察

IL-10の抗炎症作用は、炎症性サイトカインやケモカインを抑制することにより発揮されることが示唆されている。子宮内膜症細胞においては、抗炎症性サイトカインであるIL-10遺伝子発現が減弱していることが明らかになった。子宮内膜症組織におけるIL-10産生の低下は、炎症性サイトカイン優位の子宮内膜症に特徴的な腹腔内環境の一因となる。炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの産生バランスの不調和が、子宮内膜症の進展に関与する可能性が考えられた。

TNF- α は種々の細胞においてサイトカイン誘導作用を有する。TNF- α の作用は炎症反応のキーマediatorである転写因子NF- κ Bを介することが知られている。炎症性刺激により細胞内のI κ Bがリン酸化されると、NF- κ Bは核内に移行してIL-6をはじめとする炎症性サイトカインの遺伝子発現を誘導する。IL-10は内膜症間質細胞において、TNF- α によりリン酸化されるI κ B、ERK1/2およびJNK1/2のシグナル分子発現を抑制した。また、NF- κ Bの核内移行を阻害することにより、TNF- α 誘導性のIL-6産生を抑制することを初めて見出した。その効果発現にはJAK/STAT3経路が密接に関わっていることを明らかにした。内膜症患者の腹腔内環境において、TNF- α は本症の増殖・進展を促すキーファクターと考えられるが、IL-10が転写レベルでTNF- α の作用を抑制するという分子メカニズムを明らかとした。

結 論

抗炎症性サイトカインIL-10が、子宮内膜症患者の病態形成に重要な役割を果たすことが示唆された。