

審査の結果の要旨

氏名 鍊石和明

本研究は、炎症性疾患である子宮内膜症の病態形成と、進展に関わる因子の同定と働きを明らかにするために、子宮内膜症卵巣嚢胞上皮細胞と正所性子宮内膜上皮細胞の RNA sequence 結果の IPA 解析から TGF β と PDGF の機能解析、さらに子宮内膜症卵巣嚢胞上皮細胞における Periostin の発現及び機能解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. 初代子宮内膜症上皮細胞と初代子宮内膜上皮細胞の RNA シークエンスから得られる遺伝子発現の差異に対して、IPA 解析による上流解析を行い抽出された TGF β 1 に着目した。不死化子宮内膜症上皮細胞に TGF- β 1 の刺激により、PDGFB 発現が上昇した。また、初代子宮内膜症上皮細胞で高発現であった分子に共通して Periostin が含まれていた。これらから、TGF- β 1 刺激の下流に Periostin が位置していることが示唆された。
2. 不死化子宮内膜症上皮細胞を PDGFB で刺激したところ、ERK, Akt, JNK pathway を介し、不死化子宮内膜症上皮細胞の培養上清中の IL-8, Periostin の増加を認め、EMT を惹起する MCP1 の発現を誘導した。これらから、PDGFB は子宮内膜症の病態を増悪させる一因となっていることが示唆された。
3. 免疫組織学的染色の結果、Periostin は子宮内膜上皮組織に比して子宮内膜症上皮組織において強く発現していた。腸管子宮内膜症においても上皮細胞で Periostin は強く発現していた。卵巣病変だけでなく、稀少部位子宮内膜症においても子宮内膜症上皮細胞から Periostin が分泌されていることが示唆された。
4. 不死化子宮内膜症上皮細胞に TGF- β 1 することにより Periostin 発現が上昇し、ERK, Akt, JNK pathway を介していた。さらに、不死化子宮内膜上皮細胞において Periostin の発現調節を行い、細胞遊走能の変化、細胞浸潤能の変化を調べた。ドキシサイクリン誘導性 Periostin 強制発現システムを不死化子宮内膜症上皮細胞に導入し Periostin を強制発現したところ、細胞遊走能は亢進した。また、恒常的に Periostin を強制発現したところ、細胞遊走能と細胞浸潤能はともに亢進した。これらにより、Periostin が高発現となった子宮内膜症性卵巣嚢胞上皮細胞は遊走能と浸潤能を獲得していることが示された。

5. si-RNAにより Periostin の発現を低下させたところ、細胞遊走能と浸潤能はともに低下した。これらは、上記 4 の結果を裏付ける結果となった。

以上、本論文は子宮内膜症卵巣嚢胞上皮細胞においてTGF- β 1やPDGFが高発現であり、それらがPeriostinを誘導し、子宮内膜症の炎症やEMTを惹起することが示された。子宮内膜症卵巣嚢胞上皮細胞におけるPeriostinの機能解析に関してはこれまでに報告がなく、子宮内膜症の進展にPeriostinが重要な役割を果たしていると考えられた。これは今後の子宮内膜症の病態解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。