

審査の結果の要旨

氏名 佐竹絵里奈

本研究は、腹腔内免疫が障害され、その発症機序に関与していると考えられている子宮内膜症について、強い免疫抑制作用を有する未熟骨髄球：MDSC と、子宮内膜症の発症・増悪機序との関係について明らかにするため行われたものである。

- ① 子宮内膜症患者の末梢血中、腹腔内貯留液中における MDSC の全生細胞に対する割合を測定したところ、本症患者の末梢血および腹腔内貯留液いずれにおいても、PMN-MDSC の割合が非患者に比べ有意に高値であり、M-MDSC については有意差を認めなかった。
- ② 子宮内膜症性卵巣嚢胞壁の組織切片に対して免疫組織化学染色を行ったところ、PMN-MDSC の特異的マーカーである LOX1 と機能的マーカーである Arginase1 もしくは MMP9 が共陽性である顆粒球を複数検出したことから、本症病巣に PMN-MDSC が局在し、T 細胞抑制機能や血管新生促進作用を保持している可能性が示唆された。
- ③ 子宮内膜症モデルマウスを作成し、腹腔内貯留液から MDSC を同定したところ、PMN-MDSC がコントロールマウスに比べて有意に多く存在し、M-MDSC には変化を認めなかったことから、子宮内膜症の発症・進展機序には M-MDSC よりも PMN-MDSC がより強く関与していると考えられた。
- ④ 子宮内膜症の病態において PMN-MDSC がどのように関わっているのか、モデルマウスを用いて PMN-MDSC の発現する因子を mRNA レベルで測定したところ、Arginase1、MMP9、VEGF がそれぞれモデルマウス末梢血好中球に比べて有意に高く発現しており、PMN-MDSC の T 細胞抑制作用、血管新生促進作用が示唆された。
- ⑤ モデルマウスに抗 Ly6G 抗体を投与することで PMN-MDSC を枯渇化し、腹腔内病変の変化から PMN-MDSC の本症における役割を検討したところ、病巣の TUNEL 陽性細胞が増加し Ki67 陽性細胞が減少したことから、PMN-MDSC が子宮内膜症病変細胞の増殖促進や抗アポトーシスに寄与している可能性が示唆された。

以上、子宮内膜症において、PMN-MDSC が T 細胞機能抑制や血管新生を介して本症の発症・進展を促進し、また病変細胞のアポトーシス抵抗性や増殖促進に寄与している可能性が示唆された。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。