

審査の結果の要旨

氏名 平岡 毅大

本研究は子宮内膜・子宮の再生機序を明らかにするため、子宮組織の細胞成分を除去し細胞外基質タンパク質のみで構成された脱細胞化子宮組織をマウスの人工的欠損部位に生体内移植する脱細胞化組織移植法を新規に確立し、同モデルを用いてマウス子宮再生過程の検証を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスを用いた脱細胞化子宮組織の生体内移植法により、組織学的・機能的に正常な子宮の再生に世界で初めて成功した。
2. 本研究で確立したマウス脱細胞化組織移植法を用い、子宮の再生過程に経時的な組織学的検討を加えたところ、子宮上皮の再生は移植後 24 時間ですでに観察され、間質と筋層の再生は移植後 7 日目以降に観察されたことから、子宮上皮は卓越した再生能を有しており、間質と筋層の再生能はそれに続くことが示された。
3. 妊娠に重要な役割を果たす卵巣ホルモンが子宮内膜・子宮再生に与える影響を検証するため、卵巣除去術後のマウスを用いて脱細胞化組織移植をおこなったところ、組織の再生過程は卵巣ホルモンを有するモデルと同様であり、また、再生された子宮の組織学的構造は正常であったことから、子宮内膜や子宮の再生に卵巣ホルモンは必須の因子ではないことが明らかとなった。
4. 皮膚や肝臓など、臓器の損傷からの再生過程に重要な役割を果たしている転写因子 STAT3 が本モデルの子宮再生においても機能を有していることを疑い、検証した。まず、脱細胞化組織移植部周囲のレシピエント子宮の STAT3 は移植後 6 時間から上皮・間質・筋層において活性化を認め、移植後 24 時間にはさらに顕著な活性化を示した。次に、STAT3 の再生における機能的解析を行うため、子宮特異的 STAT3 欠損マウスを作成し再生過程を検証した。その結果、移植後翌日における上皮の再生、移植後 7 日目における間質の再生、移植後 28 日目の筋層の再生の全てにおいて野生型マウスと比較して顕著な再生低下を認めた。これらの結果より、子宮の STAT3 は子宮内膜・子宮の再生に重要な役割を果たしていることが示唆された。
5. 生理的な子宮内膜・子宮の再生プロセスにおける STAT3 の関与について知見を得るため、マウスの分娩直後、ヒトの月経期・増殖初期について pSTAT3 免疫染色による STAT3 の活性化を評価した。その結果、マウス子宮において、発情休止期には STAT3 の活性化を認めなかったが、再生が開始する分娩直後の子宮では主に上皮において、そして弱いながらも間質や筋層において STAT3 の活性化を認めた。また、ヒト子宮においては、月経直前である分泌後期には STAT3 の活性化を認めなかったが、再生が開始する月経期・増殖初期においては主に上皮において、そして弱いながらも間質や筋層において STAT3 の活性化を認めた。以上の結果より、DMT による人工的な子宮再生だけでなく、生理的

な子宮内膜・子宮再生過程においても STAT3 が活性化され、何らかの役割を果たしていることが示唆された。

6. 異所性子宮内膜発育を本態とする子宮腺筋症の病態生理については不明な点が多いが、記述の結果より子宮内膜の発育に STAT3 の関与が示唆されることから、子宮腺筋症の病態にも STAT3 が関与していることを疑い、子宮腺筋症患者の子宮検体の活性型 STAT3 免疫染色を行った。その結果、正常子宮内膜とは異なり、分泌期も含めた月経周期全体にわたって恒常的に腺筋症上皮と間質の STAT3 が活性化していることが明らかとなった。この結果は、子宮内膜様組織の異所性発育に STAT3 が何らかの役割を果たしていることを裏付けている。

以上、本論文は *in vivo* でのマウス子宮再生機序を検証するためのマウス脱細胞化組織移植法を新規に確立し、さらに本モデルを用いて上皮の再生能の卓越性、卵巣ホルモンは再生に必須の因子でないこと、転写因子 STAT3 が再生に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、月経や子宮腺筋症といった生理的・病的な子宮内膜の再生・発育にも STAT3 の活性化が関与していることが推定され、マウス脱細胞化組織移植法の実験モデルとしての有用性が示唆された。本モデルを用いたさらなる研究により、子宮再生機序の解明が進み、子宮再生医療の発展が期待されるだけでなく、異所性子宮内膜増殖を本態とする子宮腺筋症や子宮内膜症の病態解明につながる可能性が考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。