

審査の結果の要旨

氏名 真壁友子

本研究は子宮内膜症における腹腔内マクロファージを中心とする腹腔内環境に着目し、子宮内膜症の腹腔内マクロファージの性質について検討を行い、そこで明らかになった腹腔内マクロファージの性質を獲得する機序について検討を行い、以下の結果を得ている。

1. M2型マクロファージの細胞表面抗原である CD163 と CD206 の発現をフローサイトメトリーを用いて行った解析において、子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージと非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージで差を認めなかった。
2. 子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージと非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージの網羅的遺伝子解析による比較と、その確認実験により子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージの性質を検討した。子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージは、抗原提示能 (HLA-DR) が低下し Th1 型細胞の遊走能 (CXCL10、CCL5) が低下している。一方で、好中球遊走作用 (CXCL2、CXCL3) や血管新生作用 (IL-8、VEGF)、向炎症作用 (IL-6、TNF $\alpha$ ) が強く、M2 like な性質に偏位していることが示唆された。
3. 腹腔内マクロファージが子宮内膜症特有の性質を獲得する機序を明らかにするために、非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージと子宮内膜症間質細胞 (ESC) の共培養実験を行った。ESC との共培養により腹腔内マクロファージの IL-6 の発現が上昇、CXCL9 の発現が低下、CXCL10 の発現が低下した。
4. 非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージに対し ESC の培養上清や ESC と腹腔内マクロファージの共培養上清による刺激を行ったが、非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージにおける CXCL9、CXCL10、IL-6 の発現は共培養実験と同様には変化しなかった。腹腔内マクロファージの子宮内膜症特有の性質獲得には、何らかの可溶性因子を介した腹腔内マクロファージと ESC の持続的な相互作用が必要であると考えられた。
5. 腹腔内マクロファージの子宮内膜症特有の性質獲得に PGE<sub>2</sub> が関与すると仮説を立てさらに実験を行った。ESC と腹腔内マクロファージの共培養上清において、ESC 単独の培養上清や腹腔内マクロファージ単独の培養上清と比較し PGE<sub>2</sub> の濃度が高かった。
6. PGE<sub>2</sub> の刺激により非子宮内膜症患者の腹腔内マクロファージにおける CXCL9 の発現が低下、CXCL10 の発現が低下、IL-6 の発現が上昇し、共培養実験と同様の結果が得られた。

以上、本論文では子宮内膜症の腹腔内マクロファージの性質を明らかにし、その偏位に

ついて考察を行った。また、腹腔内マクロファージが特有の性質を獲得する機序について、**ESC** との相互作用や **PGE<sub>2</sub>** に着目し検討を行い新たな知見を得た。これらの結果より腹腔内の免疫環境改善が新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆され、学位の授与に値するものと考えられる。