

審査の結果の要旨

浦田陽子

本研究は、子宮内膜症における IL-4 の意義を、病巣局所の 3  $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (HSD3B2) に注目し、局所でのエストロゲン産生の側面で検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 卵巣子宮内膜症組織より分離した子宮内膜症間質細胞 (ESCs) において、*HSD3B type 1* と *HSD3B type 2 (HSD3B2)* mRNA の発現を real-time PCR で確認したところ、*HSD3B2* 優位に発現していた。卵巣子宮内膜症組織中の HSD3B2 と IL-4 の発現を in situ hybridization 法で検討したところ、HSD3B2 と IL-4 の発現を間質部分に認め、12 検体中 4 検体で HSD3B2 と IL-4 の発現を同時に認めた。このことより子宮内膜症組織の HSD3B は type 2 優位であることが示された。
2. ESCs に IL-4 とプロスタグランジン E2 (PGE2) を添加して、HSD3B2 とアロマターゼ (*P450arom*) mRNA の発現を real-time PCR で、HSD3B2 蛋白の発現を Wesern blotting 法で確認した。IL-4 は *HSD3B2* mRNA 発現を濃度依存性に誘導し、PGE2 との同時添加で *HSD3B2* mRNA 発現を相乗的に誘導し、HSD3B2 蛋白発現を誘導していた。PGE2 はこれまでの報告通り *P450arom* mRNA 発現を誘導し、IL-4 刺激では *P450arom* mRNA 発現は変化しなかった。正所性子宮内膜間質細胞に IL-4 と PGE2 を添加して同様の実験を行ったが、*HSD3B2* mRNA 発現は real-time PCR の感度以下だった。IL-4 が HSD3B2 を誘導するのは、ESCs 特有の機能であることが示された。
3. ESCs の HSD3B2 と *P450arom* の酵素活性を検討するために、培養上清中の estrone を測定した。PGE2 は *P450arom* 酵素活性を誘導し、IL-4 刺激では *P450arom* 酵素活性は誘導されなかった。IL-4 と PGE2 の同時刺激で HSD3B 酵素活性は相乗的に誘導されることが示された。HSD3B2 ノックダウンは、IL-4 と PGE2 同時刺激によって誘導された HSD3B2 酵素活性を抑制することより、IL-4 と PGE2 は HSD3B2 酵素活性を誘導することが示された。
4. ESCs での IL-4 細胞内シグナル伝達を検討するために、CP-690550 (Janus kinase 3 (JAK3) 阻害剤)、SB202190 (p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 阻害剤)、PD98059 (p42/44 MAPK 阻害剤)、SP600125 (stress-activated protein kinase/Jun amino-terminal kinase 阻害剤) を用いて、IL-4 による *HSD3B2* mRNA 発現誘導を確認した。CP-690550 と SB202190 は IL-4 による *HSD3B2* mRNA 発現誘導を抑制した。CP-690550 と WHI-P131 (JAK3 阻害剤) は IL-4 と PGE2 同時刺激によって誘導された HSD3B2 酵素活性を抑制した。IL-4 と PGE2 によって誘導された STAT6 リン酸化は CP-690550 によって抑制された。IL-4 は JAK3 と p38 MAPK を介して

HSD3B2 を誘導することが示された。

以上、本論文は子宮内膜症間質細胞 (ESCs) において、IL-4 (Th2 型サイトカイン) と PGE2 (炎症因子) が HSD3B2 発現を相乗的に誘導し、JAK3 阻害剤は誘導された HSD3B2 酵素活性を抑制することを示した。これは Th2 型免疫応答と炎症が相乗的に作用することで、子宮内膜症局所でのエストロゲン産生を誘導することを意味している。本研究は、発症や進展機構が未だに明らかにされていない子宮内膜症の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。