

学位論文抄録

子宮内膜症の発生・進展における腹腔マクロファージと子宮内膜間質細胞の
転写因子 Stat3 を介した細胞間相互作用
(The cell-cell interaction between peritoneal macrophages and endometrial stromal
cells via Stat3 activation in human endometriosis)

伊藤 史子

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻婦人科学

指導教員

片淵 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

竹屋 元裕 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻細胞病理学

学位論文抄録

【目的】

子宮内膜症の発生や進展に腹腔内環境が重要であると考えられている。腹水中には様々な細胞成分が存在するが、その中でも腹腔マクロファージは腹腔内における免疫機構の中心的役割を担っている。マクロファージは微小環境の変化により、M1 マクロファージと M2 マクロファージに分化することが知られている。また、子宮内膜症が経卵管性に逆流する月経血に暴露される骨盤内に好発することから、月経血に含まれる子宮内膜組織がその発生に不可欠と考えられている。しかし、これまで腹腔マクロファージと子宮内膜間質細胞の細胞間相互作用については十分な解析が行われていない。そこで私は、子宮内膜症患者の腹腔マクロファージの活性化状態について解析し、マクロファージと子宮内膜間質細胞の細胞間相互作用について、マクロファージの分化や子宮内膜間質細胞の活性化に関するシグナル分子や、両細胞の産生する液性因子に注目して検討を行った。

【方法】

ヒト子宮内膜症患者の腹水を用いて、免疫細胞化学的に腹腔マクロファージの活性化を検討した。また、子宮内膜間質細胞と末梢血単球由来マクロファージを共培養し、マクロファージが子宮内膜間質細胞の増殖能や Stat3 の活性化に与える影響を検討し、その相互作用に関わる液性因子について解析した。さらに、正常子宮内膜と子宮内膜症の腹膜病巣における Stat3 の活性化について免疫組織化学的に検討を加えた。

【結果】

子宮内膜症患者の腹水では、非子宮内膜症患者と比較し M2 マクロファージの総数が有意に増加していた ($p < 0.05$)。子宮内膜間質細胞とマクロファージの細胞間相互作用の検討では、子宮内膜間質細胞とマクロファージの共培養で、子宮内膜間質細胞の細胞増殖が促進され、Stat3 活性化が誘導された ($p < 0.01$)。共培養上清は子宮内膜間質細胞の増殖を促進し ($p < 0.05$)、Stat3 活性化を誘導した。共培養上清では、それぞれの単培養上清と比較し、GM-CSF、IL-1ra、MCP-1、RANTES の 4 種類の液性因子の産生が増加していた。GM-CSF は子宮内膜間質細胞の増殖を促進したが ($p < 0.05$)、Stat3 の活性化は誘導しなかった。組織における検討では、子宮内膜症の病巣で上皮細胞と間質細胞に Stat3 の活性化がみられた。

【考察】

子宮内膜症患者の腹水中では M2 マクロファージが増加し、骨盤内で M2 マクロファージと子宮内膜間質細胞が共存し、相互作用を示すことで、液性因子を介した両細胞の Stat3 の活性化が誘導されることが示唆された。さらに、活性化による液性因子の増加や、子宮内膜間質細胞の増殖作用によって、骨盤内環境に変化を来し、子宮内膜症の発生や進展が促進される可能性が考えられた。

【結論】

子宮内膜症患者では腹腔 M2 マクロファージが増加し、Stat3 を介した M2 マクロファージと子宮内膜間質細胞の相互作用が子宮内膜症の発生・進展に関与する可能性が考えられた。