

P-508 炎症性サイトカインによる卵巣チョコレート嚢胞組織内アロマトラーゼの発現調節機構

金沢大

篠原一朝, 野村一人, 村上弘一, 瀬川智也, 生水真紀夫, 井上正樹

【目的】子宮内膜症はエストロゲン(E)依存性の疾患であるが, 病変部局所においてもE合成酵素であるアロマトラーゼが発現しており, 内膜症組織内で合成されるEが病巣自身の発育に関与している可能性がある。子宮内膜症病変にはマクロファージをはじめとする多数の炎症細胞があり, 多種類の炎症性サイトカインが分泌されている。今回, われわれは炎症性サイトカインが局所アロマトラーゼ発現を制御している可能性について検討した。【方法】文書により同意を得られた婦人科手術患者より採取された卵巣チョコレート嚢胞から間質細胞を分離培養して実験に用いた。IL-1 β , IL-6, IL-10, prostaglandin E₂(PGE₂)などを添加し, アロマトラーゼ活性を [³H]-water releasing assay で, アロマトラーゼ遺伝子発現をプロモーター P II の competitive RT-PCR 法で定量した。また, 細胞内シグナル伝達機序を各種キナーゼ阻害剤を用いて検討した。【成績】IL-1 β および PGE₂ は単独でアロマトラーゼの活性および遺伝子発現を亢進させた。PGE₂の作用はPKA インヒビターおよび dexamethasone (DEX)で抑制された。IL-1 β の作用は一部はPKA インヒビター, COX-2インヒビターで抑制されたが, DEX や PI3K インヒビターでも一部抑制された。【結論】子宮内膜症病変部において炎症性サイトカインは複数のシグナル伝達機序を介してアロマトラーゼ活性を亢進させており, 組織内で合成されたEが内膜症病巣の発育に関与していることが示唆された。炎症性サイトカインの制御が子宮内膜症に対する新たな治療法となるものと考えられた。

P-509 子宮内膜症細胞におけるNF- κ Bを介するIL-8産生とGnRHアゴニスト治療の影響

鳥取大

坂本靖子, 堀江さや子, 井庭裕美子, 谷口文紀, 吉田壮一, 岩部富夫, 原田 省, 寺川直樹

【目的】Tumor necrosis factor α (TNF α)はInterleukin-8(IL-8)の産生を誘導することによって子宮内膜症細胞の増殖を促進することを明らかにしてきた。TNF α は転写因子NF- κ Bを活性化することから, 本研究では, 子宮内膜症間質細胞のIL-8産生におけるNF- κ Bの関与とGnRHアゴニスト(GnRHa)治療の影響について検討した。【方法】患者の同意のもと, 手術時に採取した卵巣チョコレート嚢胞壁(n=22)から内膜症間質細胞を分離培養した。術前のGnRHa投与症例が6例, 非投与症例は16例であった。TNF α (0.1 ng/ml)単独およびE2(10⁻⁷M)併用添加後のIL-8遺伝子および蛋白発現をNorthern blottingとELISAで検索した。内膜症間質細胞のリン酸化I κ BをWestern blottingで, NF- κ Bの活性化をElectrophoretic mobility shift assay (EMSA)にて検索した。NF- κ B inhibitorであるTPCK添加がIL-8遺伝子および蛋白発現に及ぼす影響についても検討した。【成績】GnRHa非投与症例では, TNF α の添加はIL-8遺伝子および蛋白発現を増加させ, リン酸化I κ Bの発現およびNF- κ Bの活性化を誘導した。E2の併用添加は, TNF α によるIL-8産生とリン酸化I κ Bの発現およびNF- κ Bの活性化を増強した。一方で, GnRHa投与症例では, TNF α の添加はIL-8産生とリン酸化I κ Bの発現に影響を及ぼさなかった。TPCKはTNF α によって誘導されるIL-8遺伝子および蛋白発現を抑制した。【結論】子宮内膜症間質細胞において, TNF α はNF- κ Bを活性化してIL-8産生を促すことが明らかとなった。GnRHa治療はTNF α によるNF- κ Bの活性化を抑制してIL-8産生を低下させ, 内膜症細胞の増殖抑制に関与する可能性が示された。

P-510 子宮内膜症におけるN-acetyltransferase(NAT)2遺伝子多型の解析—家族性子宮内膜症と非家族性子宮内膜症の比較—神戸大¹, オックスフォード大²吉田茂樹¹, 中後 聡¹, 森實真由美¹, 出口雅士¹, 丸尾 猛¹, ステイブンケネデー²

【目的】子宮内膜症の発症機序として, 複数の遺伝子の機能発現とダイオキシンなどのtoxic agentを含む環境因子とのinteractionが注目されている。我々は, carcinogenの体外排出作用を持つN-acetyltransferase 2(NAT2)の遺伝子多型を子宮内膜症例で検討し, NAT2の子宮内膜症発症への関与を検討した。【方法】英国在住でインフォームド・コンセントを得たRAFS分類StageIII-IVの家族歴のある子宮内膜症患者(EF群)77例, 家族歴のない子宮内膜症患者(ES群)55例, 健常男性198例(C群)を対象とした。Genomic DNAは対象者の血液から抽出した。NAT2遺伝子領域に特異的なプライマーを用いてPCRを施行後, 各遺伝子多型(NAT2*4*5*6*7)はKpnI DdeI TaqI BamHIを用いたrestriction fragment length polymorphisms (RFLPs), ならびにAllele specific PCRを用いて分析した。またNAT2遺伝子型からNAT2 acetylation (fast type, slow type)を判定した。【成績】NAT2遺伝子型分布をEF群, ES群, C群間で比較すると, EF群では*4/*6の出現頻度(28.6%)がES群(12.7%), C群(7.1%)より高く, EF群とC群の遺伝子型分布に有意な差(P<0.001)を認められたが, ES群とC群の間には有意な差を認めなかった。さらにfast acetylation typeの出現頻度はC群(33.8%), ES群(38.2%)に比し, EF群(48.1%)で有意に高いことを認めた(P=0.04)。【結論】NAT2遺伝子が子宮内膜症発症に関与する可能性, ならびにNAT2遺伝子座近傍に真の子宮内膜症関連遺伝子が存在する可能性が推察された。また, 子宮内膜症患者には遺伝素因に依存する発症例と遺伝素因に関係なく発症する例が存在する可能性が示唆された。