

P1-205 子宮内膜症患者腹水中マクロファージにおけるERおよびPR発現および卵巣性ステロイドによるHGFの調節に関する検討

長崎大

カーンカレクネワズ, 藤下 晃, 北島道夫, 三浦成陽, 増崎英明, 石丸忠之

【目的】Hepatocyte growth factor (HGF) は間葉系細胞や炎症性メディエーターであるマクロファージ (Mφ) から産生され、内膜症の増殖に関連することが知られている。今回、内膜症および非内膜症患者から得られた腹水中のMφを分離培養し、性ステロイドによるHGFの調節機構について検討した。【方法】内膜症46例および非内膜症30例を対象とし、腹水中Mφを分離培養した。Mφにおける性ステロイド受容体は免疫組織染色およびRT-PCR法により同定した。活性化Mφおよび性ステロイドで刺激したMφによるHGFの産生はELISA法により測定し、HGF mRNAの発現およびc-Metの発現はRT-PCR法により調べた。内膜細胞の増殖能はBrdUの取り込み法により調べた。【成績】分離培養したMφにステロイド受容体の発現を認めた。内膜症患者から得られたMφは高濃度のHGF ($352 \pm 5 \text{ pg/ml}$) を産生し、estradiol (10^{-8} M) で処理した場合で有意に高値となり ($222 \pm 4 \text{ pg/ml}$, $P < 0.05$)、非内膜症患者と比べても有意差を認めた ($171 \pm 3 \text{ pg/ml}$, $P < 0.05$)。MφによるHGF産生能はtamoxifen (10^{-6} M) で有意に抑制された。Lipopolysaccharide (LPS) の併用により、卵巣ステロイドホルモンによるMφからのHGF産生はさらに増大した。HGF mRNA および c-Met mRNA の発現はMφや内膜間質細胞に認められ、さらにエストロゲンの同時投与により、その発現はより増強された。内膜症患者のMφおよび内膜間質細胞の増殖はHGFとエストロゲンの単独投与によりもたらされたが、併用投与で増殖能はより増強した。【結論】卵巣性ステロイドは、MφによるHGFの産生に関与しており、単独あるいはエストロゲンとの強調作用により内膜症の増殖に関与しているのかも知れない。

P1-206 子宮内膜症患者では、腹水中のosteoprotegerin (OPG) 濃度が上昇している

東京大

原田美由紀, 大須賀穰, 甲賀かをり, 吉野 修, 広田 泰, 平田哲也, 森本千恵子, 竹村由里, 藤原敏博, 矢野 哲, 堤 治, 武谷雄二

【目的】子宮内膜症の発症機序として、骨盤腔内に逆流した子宮内膜細胞のapoptosisの減少が示唆されている。Osteoprotegerin (OPG) は、apoptosis誘導因子であるtumor-necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) のDR4, DR5レセプターへの結合の阻害によりapoptosisを抑制する。TRAIL/OPG systemが子宮内膜症の病態に関与する可能性を検討した。【方法】当科にて良性婦人科疾患により腹腔鏡手術を受けた64名の患者から、同意のもとに手術時に腹水を採取し、腹水中のOPG, TRAIL濃度をELISA法にて測定した。同時に採取した子宮内膜症組織でのDR4, DR5の発現をRT-PCR法で検討した。【成績】r-ASRM分類では、子宮内膜症I/II期が16名、III/IV期が24名であり、子宮内膜症が認められない患者 (非EM群) が24名であった。子宮内膜症患者全体の腹水中OPG濃度は 6.82 (IQR, $5.07-11.32$) pmol/l であり、非EM群の 5.12 ($3.72-6.78$) pmol/l と比し、高値であった ($p = 0.006$)。進行期別では、III/IV期群では 7.58 ($5.83-12.70$) pmol/l と、I/II期群の 6.44 ($4.42-8.16$) pmol/l および非EM群と比較し、各々高値を示した ($p = 0.006$, $p = 0.021$)。一方、TRAIL/OPG比はIII/IV期群では 1.88 ($1.08-2.92$) と、I/II期群の 3.05 ($1.92-3.76$)、および非EM群の 2.85 ($1.50-4.38$) と比較し、各々低値を示した ($p = 0.015$, $p = 0.032$)。各々の群において、OPG, TRAIL濃度は月経周期で変化を認めなかった。子宮内膜症組織においてはDR4ではなく、DR5のmRNAの発現が確認された。【結論】子宮内膜症患者の腹腔内ではTRAIL/OPG systemがanti-apoptoticに作用することにより、子宮内膜症の進展に関与することが示唆された。

P1-207 子宮内膜症における腹腔内貯留液中adiponectinの意義

東京大

竹村由里, 大須賀穰, 原田美由紀, 平田哲也, 甲賀かをり, 吉野 修, 広田 泰, 森本千恵子, 矢野 哲, 武谷雄二

【目的】子宮内膜症 (EM) は、慢性炎症性疾患で、腹腔内環境の異常がEMの発症・進展の原因になっていると考えられている。脂肪組織由来のcytokine (adipocytokine) として発見されたadiponectinは、抗炎症作用、血管新生抑制作用、抗線維化作用をもち、肥満症・糖尿病・動脈硬化症等で低下することが報告されてきている。我々は、adiponectinのEMへの関与について検討した。【方法】良性婦人科疾患のため当科で腹腔鏡手術を施行した患者80名より、同意の下に手術時に腹腔内貯留液中 (PF) を採取し、PF中のadiponectin濃度をELISA法にて測定した。80名中、EMのない患者 (非EM群) が26名、EM患者が54名 (rASRM臨床進行期I/II期=22名、III/IV期=32名) であった。非EM群、I/II期、III/IV期で年齢・BMIに差はなく、いずれの患者にも耐糖能異常は認めなかった。【成績】PF中のadiponectin濃度は、非EM群で $2.36 \mu\text{g/ml}$ (median; IQR, $1.95-2.72$)、EM群で $2.06 \mu\text{g/ml}$ ($1.70-2.39$) であり、EM群で有意に低下していた ($p = 0.04$)。さらに、臨床進行期で分類すると、III/IV期 ($1.79 \mu\text{g/ml}$, $1.61-2.23$) では、非EM群、I/II期 ($2.25 \mu\text{g/ml}$, $2.02-2.83$) と比較して有意に低下していた ($p = 0.0017$, $p = 0.0031$)。また、PF中adiponectin濃度は、付属器癒着スコア ($r = -0.265$, $p = 0.0171$)、ダグラス窩閉鎖スコア ($r = -0.303$, $p = 0.0061$) と有意な負の相関を示した。各群において増殖期と分泌期で差を認めなかった。【結論】EM患者におけるPF中adiponectin濃度の低下は、腹腔内の抗炎症作用、血管新生抑制作用、抗線維化作用を低下させることによりEMの病態形成に関与していることが示唆された。