

P2-199 子宮内膜症患者とIL-6プロモーター領域(-174C/Gおよび-634C/G)の遺伝子多型

京都府立医大

清水美代, 北脇 城, 石原広章, 本庄英雄

【目的】子宮内膜症は多因子疾患であり, その発症, 進展には遺伝因子と種々の環境因子が関与する. IL-6は多機能性サイトカインで, 子宮内膜症の発症, 進展に関与する. 今回, 子宮内膜症とIL-6 -174C/Gおよび-634C/G遺伝子多型との関連について検討した. また, -634C/G遺伝子多型とIL-6産性能および患者腹水中IL-6濃度について検討した. 【方法】倫理委員会の承認および患者の同意が得られた子宮内膜症患者192名および健常女性168名を対照とした. 子宮内膜症患者は重症度(Re-ASRMI, II期/III, IV期)および合併症(子宮筋腫症and/or子宮筋腫:A/L)の有無により亜群別した. IL-6 -174C/Gおよび634C/G遺伝子多型はPCR-RFLP法にて分析した. Lipopolysaccharide (LPS) 刺激の末梢血単核白血球(peripheral blood mononuclear cells; PBMC) 培養上清中, および患者腹水中IL-6はELISA法にて測定した. 【成績】全例が-174G/Gであり, -174C/G多型は認めなかった. 患者群と対照群に-634C/G遺伝子型の頻度に有意差を認めなかった. -634Gアレルの頻度は対照群(16.1%)と比較して, 患者群(21.1%, $P=0.085$)および重症群($n=146, 21.6\%$, $P=0.077$)で高い傾向を認めた. -634Gアレル保有者のLPS刺激PBMC培養上清中IL-6は-634CC遺伝子型と比較して有意に高値であった($P<0.05$). 患者腹水中IL-6濃度に有意差は認めなかった. 【結論】IL-6 -174C/G遺伝子多型は日本人では認めなかった. また-634C/G遺伝子多型と子宮内膜症の疾患感受性との関連は否定的であったが, 子宮内膜症の進展, 重症度と関連する可能性が示唆された.

P2-200 子宮内膜間質細胞におけるinterleukin-6およびtumor necrosis factor α を介したhepatocyte growth factorの発現調節とそれらの子宮内膜症増殖への関与長崎大¹, 長崎市民病院²今村健仁¹, カーンカレクネワズ¹, 北島道夫¹, 増崎英明¹, 石丸忠之¹, 藤下 晃²

【目的】マクロファージから産生されるhepatocyte growth factor (HGF)がlipopolysaccharideを介して調節されることが示唆されているが, 子宮内膜間質細胞におけるHGFの産生と炎症性メディエーターによる発現調節には不明な点が多い. 今回, 間質細胞でのHGF蛋白および遺伝子発現と, 発現調節におけるinterleukin-6(IL-6)およびtumor necrosis factor α (TNF α)の関与を子宮内膜症の有無により比較検討した. 【方法】18例の内膜症および12例の非内膜症患者から同意を得て採取された内膜症病変および正所性内膜組織から間質細胞を分離・培養した. 培養上清中のHGF蛋白およびmRNAの発現をELISAおよびRT-PCR法で測定した. 間質細胞でのHGFの局在を免疫組織化学的手法で検討し, HGF, IL-6およびTNF α が間質細胞の増殖能に与える影響をbromodeoxyuridine (BrdU) 取込み能で測定した. 【成績】間質細胞から産生されるHGFはIL-6およびTNF α 添加により有意に増加し, これらは抗IL-6抗体, 抗TNF α 抗体および抗HGF抗体に添加により低下した. 内膜症患者由来の正所性内膜間質細胞におけるHGF産生能は非内膜症患者のそれと比較して有意に高かった. IL-6およびTNF α はHGF蛋白と同様にHGFおよびその受容体であるc-MetのmRNA発現を増強した. 免疫染色で培養間質細胞および正常組織間質細胞にHGFおよびc-Metの発現を認めた. HGFは正所性および異所性内膜間質細胞のBrdU取込み能を促進し, これらはIL-6あるいはTNF α により増強され, 抗HGF抗体の添加により部分的に消失した. 【結論】IL-6およびTNF α は子宮内膜間質細胞におけるHGF産生を調節し, 子宮内膜症の増殖に関与することが示唆された.

P2-201 子宮内膜症間質細胞のIL-6産生に対するプロゲステロンの影響とその細胞内シグナル伝達

鳥取大

岩部富夫, 竹中泰子, 大浜陽子, 庄司孝子, 大畠順恵, 光成匡博, 吉田壮一, 片桐千恵子, 原田 省, 寺川直樹

【目的】子宮内膜症患者の腹水中に高濃度存在するTNF α は子宮内膜症細胞に作用してIL-6の産生を誘導すること, IL-6は初期胚発生や精子運動率を低下させ, 妊孕能低下に関与する可能性を報告してきた. 本研究ではTNF α の子宮内膜症間質細胞におけるIL-6産生に対するP4及びプロゲステロン作用を有するdienogest (Di)の影響とその細胞内シグナル伝達について検討した. 【方法】患者の同意を得た手術時に採取した卵巣チョコレート嚢胞壁($n=26$)から子宮内膜症間質細胞を分離培養した. TNF α (0.1ng/ml)とE2 (10^{-7} M)存在下にP4 (10^{-6} M), またはDi (10^{-7} M)を添加して24時間培養し, 上清中のIL-6蛋白産生をELISAで検索した. TNF α によるIL-6産生誘導時のシグナル伝達についてI κ B(NF- κ Bのinhibitor)のdegradationとERK1/2(MAPKのシグナル伝達分子)のリン酸化をWestern blot法でNF- κ BとAP-1の活性化をelectrophoretic mobility shift assayで検索した. NF- κ Bの阻害剤であるTPCKおよびERK1/2の阻害剤であるU0126併用添加がIL-6蛋白産生に及ぼす影響についても検討した. 【成績】TNF α とE2添加により内膜症間質細胞のIL-6蛋白産生は1.7倍に増加した. P4及びDiの添加はTNF α とE2によるIL-6蛋白産生をそれぞれ17.1%および17.2%有意に低下させた. TNF α 添加によりI κ B蛋白のdegradationとNF- κ Bの活性化が観察され, リン酸化ERK1/2とAP-1の蛋白発現がみられた. TNF α 添加によるIL-6産生はTPCK及びU0126の併用添加によりそれぞれ有意に減少した. 【結論】子宮内膜症間質細胞においてTNF α はNF- κ BとMAPKを介してIL-6の蛋白産生を誘導することが示された. P4とdienogestはTNF α とE2が誘導するIL-6産生を減少した.