

P1-4 ジェノゲストの子宮内膜症由来間質細胞アロマターゼおよび COX-2 発現に対する作用京都府立医大¹, 持田製薬 (株) 開発研究所²山中薫子¹, 徐 冰¹, 楠木 泉¹, 清水 豊², 水口 清², 北脇 城¹

【目的】子宮内膜症の進展や疼痛発現は、病巣局所のアロマターゼとシクロオキシゲナーゼ-2 (Cox-2) の異常な発現によって産生されるエストロゲンとプロスタグランジン E2 が関与することが知られている。今回、子宮内膜症治療薬であり、プロゲステロン受容体の特異的アゴニストであるジェノゲストの、子宮内膜症由来間質細胞アロマターゼおよび COX-2 発現に対する作用を検討した。【方法】子宮内膜症性嚢胞摘出術により得た組織から間質細胞を単離し、単層培養を行った後に、96 穴で三次元スフェロイド培養を形成した。ジェノゲスト、プロゲステロン等を添加培養した後に、エストロゲン産生酵素であるアロマターゼとプロスタグランジン E2 産生酵素である Cox-2 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により測定した。【成績】アロマターゼと Cox-2 の mRNA 発現は、単層培養ではほとんど検出できなかったが、スフェロイド培養では十分量を検出した。ジェノゲスト (10-7M と 10-6M) およびプロゲステロン (10-7M と 10-6M) は、48 時間の処理によりアロマターゼと Cox-2 の mRNA 発現を抑制した。この抑制は、プロゲステロン受容体アンタゴニストであるミフェプリストン添加によりキャンセルされた。【結論】ジェノゲストが子宮内膜症由来間質細胞のアロマターゼおよび COX-2 発現を直接作用により抑制することが示された。これらのジェノゲストの薬理作用が子宮内膜症の進展や疼痛の抑制に関与している可能性が示唆された。

P1-5 子宮内膜症における CXCR6-CXCL16 の関与

名古屋大

眞鍋修一, 廣川和加奈, 中原辰夫, 小林浩治, 滝川幸子, 後藤真紀, 岩瀬 明, 吉川史隆

【目的】子宮内膜症は良性疾患でありながら生殖年齢の間、増殖、浸潤などにより進行性に発育する。その発症機序はまだ明確なものとはなっていないが、月経血の経卵管逆流が誘因となって発生すると考えられている。さらに増殖、進展にはサイトカインが関わっている。その中でも白血球の遊走を制御する因子ケモカインの関与が示唆されている。今回前立腺癌などの進展に強く関与している CXCR6-CXCL16 の子宮内膜症への関与を検討した。【方法】患者の同意の下、手術時に採取した子宮内膜症の卵巣病変である卵巣チョコレート嚢胞のう胞、また正所性子宮内膜を CXCR6, CXCL16 で免疫染色した。また卵巣チョコレート嚢胞のう胞から子宮内膜症間質細胞を、子宮内膜から子宮内膜間質細胞を分離培養した。両細胞の CXCR6, CXCL16 のタンパク量の発現を Western Blotting によって検討した。さらに両細胞の培養上清の CXCR6, CXCL16 産生量を ELISA で測定した。内膜症患者、内膜症のない患者の血清の CXCR6, CXCL16 も ELISA した。BrdU アッセイを用いて細胞増殖能を検討した【成績】免疫染色では卵巣チョコレート嚢胞のう胞の上皮、間質ともほぼすべての検体で CXCR6CXCL16 は染色されていた。子宮内膜の免疫染色でも CXCR6, CXCL16 とも上皮、間質とも染色されていた。さらに Western Blotting で培養した子宮内膜間質細胞、チョコレート嚢胞のう胞間質細胞で CXCR6 は発現していた。培養上清中の ELISA では CXCL16 の発現を認めなかったが血清中には CXCL16 の発現を認めた。BrdU アッセイでは CXCL16 の投与で細胞増殖能の変化が認められた。【結論】以上の結果により、子宮内膜症においてケモカイン CXCR6-CXCL16 が関与していることが示唆された。

P1-6 プロゲステロンにより誘導される CD10 は子宮内膜および内膜症間質細胞の CD44-ヒアルロン酸接着を阻害する

名古屋大

岩瀬 明, 後藤真紀, 眞鍋修一, 滝川幸子, 小林浩治, 中原辰夫, 廣川和加奈, 吉川史隆

【目的】子宮内膜症発症機序として月経血の逆流による移植説が有力である。この initial step は、内膜細胞の腹膜細胞外マトリックスへの接着であるが、内膜細胞 CD44 とヒアルロン酸 (HA) 結合の関与を示唆する報告が散見される。CD10 は子宮内膜間質細胞に発現するが、前立腺癌細胞では CD44-HA 接着を阻害する作用が報告されている。我々は子宮内膜および内膜症間質細胞のプロゲステロン依存性 CD10 発現と、CD44-HA 接着に及ぼす影響を検討した。【方法】倫理委員会承認の上、インフォームド Consent のもと得られた非内膜症患者および内膜症患者由来子宮内膜間質細胞 (ESC), チョコレート嚢胞間質細胞 (CSC) にエストラジオール (E), プロゲステロン (P) を作用させ CD10, CD44 発現をウェスタンブロッティングで、またこれら細胞の HA コートディッシュへの接着をアミノ反応性細胞トレーサー標識により定量的に検討した。【成績】E+P 刺激により CD10 発現は増加した。増加量は非内膜症患者 ESC>内膜症患者 ESC>CSC であった。CD44 発現には変化はみられなかった。CD44 中和抗体で抑制される HA コートディッシュへの接着は、CD10 の増加により減少した。この作用は CD10 の酵素阻害剤では抑制されなかったが、CD10 siRNA により抑制された。【結論】CD10 が非酵素的に内膜および内膜症間質細胞の CD44-HA 接着を阻害し、子宮内膜症発症・進展に予防的に働いている可能性が示唆された。プロゲステロンによる CD10 の発現誘導が、それぞれの細胞で異なっていたことは、近年提唱されている内膜細胞の細胞生物学的な違いが、内膜症の発症に関与しているとする説や内膜症細胞のプロゲステロン抵抗説とも合致する結果であった。