

P1-33-3 子宮内膜上皮細胞におけるジエノゲストの Toll-like Receptor 4 発現に対する影響持田製薬 (株) 開発研究所¹, 金沢大²三田静香¹, 清水 豊¹, 野津起人¹, 今田和則¹, 京 哲², 井上正樹²

【目的】 Toll-like Receptor 4 (TLR4) は細菌性エンドトキシン Lipopolysaccharide (LPS) や内因性の High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) 等の刺激により IL-8 等の炎症性メディエーターを誘導する膜受容体で、近年、子宮内膜症への関与が明らかにされた。本研究では、子宮内膜症治療薬ジエノゲスト (DNG) の、子宮内膜上皮細胞における TLR4 発現および TLR4 を介す IL-8 産生に対する影響を検討した。【方法】 不死化ヒト子宮内膜上皮細胞株 (親株) および本細胞にプロゲステロン受容体 (PR) を恒常的に発現させた細胞株 (EM-PR 株) を用いた。評価薬物として DNG およびプロゲステロン (P_4) を添加した後、LPS および HMGB1 を単独あるいは併用添加し、TLR4 の遺伝子発現量および IL-8 の培養上清中濃度を測定した。また、TLR4 発現量の変動が IL-8 産生に影響を及ぼすか否か検討するため、TLR4 siRNA を用い TLR4 遺伝子をノックダウンした。【成績】 EM-PR 株において、LPS/HMGB1 併用添加のみで TLR4 遺伝子発現量および IL-8 産生量が増加し、本作用は DNG (10^{-7} M) および P_4 (10^{-7} M) の添加により抑制された。親株においても LPS/HMGB1 併用添加により IL-8 産生量が増加したが、いずれの薬物においても抑制作用は認められなかった。さらに、TLR4 遺伝子ノックダウンにより、IL-8 産生量が減少した。【結論】 子宮内膜上皮細胞において、DNG は TLR4 遺伝子発現を抑制した。本結果より、DNG は TLR4 遺伝子発現を抑制することにより TLR を介する炎症反応を緩和し、子宮内膜症に対する治療効果に寄与する可能性が示唆された。

P1-33-4 系統的解析により新たに同定した子宮内膜症新規血清診断マーカー：抗 PDIK1L 自己抗体の検討愛媛大¹, 愛媛大病理², 愛媛県立医療技術大保健科学部³鍋田基生¹, 阿部康人², 草薙康城³, 伊藤昌春¹

【目的】 我々は以前、血清抗 α -enolase 自己抗体が子宮内膜症の新規血清診断マーカーとなりうることを報告した。しかし抗 α -enolase 自己抗体は既存の血清マーカーである CA125 と感度・特異度がほぼ同等であり臨床的有用性は必ずしも高いものではなかった。その後の解析により、更に精度の高い診断マーカーである抗 PDIK1L 自己抗体を見出すことに成功したので報告する。【方法】 ヒト線維芽細胞株を用いて 2 次元電気泳動及び Western blotting を行い、子宮内膜症患者と健常者の血清中に存在する自己抗体を検索した。患者血清に特異的に反応したスポットを MALDI TOF-MS を用い PMF 法にて解析し、抗原タンパク質を同定した。大腸菌発現系を用いてリコンビナント蛋白質を精製し、血中自己抗体検出のための ELISA 法を確立した。本研究は倫理委員会の承認と informed consent を得て行った。【成績】 数種の自己抗体を同定した。ELISA 法で解析すると抗 PDIK1L 自己抗体価が、健常者群 (155.8 ± 95.2 U/ml, $n=44$) および疾患対照群 (203.4 ± 129.5 U/ml, $n=38$) と比較して、子宮内膜症群 (370.2 ± 212.5 U/ml, $n=69$) で有意に高値 (vs. 健常者群 $p=8.4 \times 10^{-11}$, vs. 疾患対照群 $p=2.4 \times 10^{-6}$) であった。血清抗 PDIK1L 自己抗体価の診断能 (感度 59.4%, 特異度 84.1%) は以前報告した抗 α -enolase 自己抗体 (感度 36.9%, 特異度 91.4%) に対し明らかに優れていた。更に既存マーカーである血清 CA125 を併用することで子宮内膜症診断の感度を 73.9% まで上げることが可能であった。【結論】 血清抗 PDIK1L 自己抗体は子宮内膜症の新規血清診断マーカーとなる可能性があり、CA125 との併用によって更に有用性が高くなることが示された。

P1-33-5 子宮内膜症における循環血中の血小板活性化に関する検討岡山大学¹, 岡山大学保健学研究科²鎌田泰彦¹, 田淵和宏¹, 菊池由加子¹, 松田美和¹, 清水恵子¹, 中塚幹也², 平松祐司¹

【目的】 血小板は凝集反応などにより活性化されると、内部に貯留された種々の生理活性物質を放出し、炎症促進的に作用する。血栓症以外にも、糖尿病や心血管疾患、敗血症、悪性腫瘍などで循環血中の血小板活性化の亢進が報告されている。今回我々は、子宮内膜症症例における循環血中の血小板活性化について検討した。【方法】 手術により診断し、病理学的にも確認した子宮内膜症群 ($n=26$) および高血圧や糖尿病、活動性の感染症の合併のない非内膜症群 ($n=12$) に対して検討を行った。説明と同意を得た後、NSAIDs や他の薬物療法を行わない状態で駆血帯を用いずに採血を行った。血小板活性化に伴い増加する血漿中の β -トロポグロブリン (β -TG) および血小板第 4 因子 (PF-4) を EIA 法により測定し、評価した。また手術未施行で、超音波画像や MRI により診断した臨床的子宮内膜症群 ($n=10$)、臨床的子宮腺筋症群 ($n=9$) および画像上所見を認めず合併症のない対照群 ($n=13$) についても同様の検討を行った。【成績】 子宮内膜症群では、採血時の卵巣チョコレート嚢胞および子宮腺筋症の有無にかかわらず、非内膜症群と比較して β -TG および PF-4 の有意な上昇が認められた。また手術前に採血が施行できた症例に限定した検討でも、子宮内膜症群で有意な上昇を認めた。さらに臨床的子宮腺筋症群では対照群に比し β -TG および PF-4 の有意な上昇を認めたが、卵巣チョコレート嚢胞の存在により診断した臨床的子宮内膜症群と対照群の間には有意差が認められなかった。【結論】 子宮内膜症では循環血中の血小板活性化が亢進しており、その病態への関与が想定されるとともに、子宮内膜症診断への応用の可能性も示唆された。