

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Interleukin-1/-33 Signaling Pathways as Therapeutic Targets for Endometriosis
(インターロイキン-1/-33 のシグナル伝達経路の阻害による新たな子宮内膜症の治療法の検討)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

産科学婦人科学(指導教授 柴原 浩章)

氏名 加藤 徹

子宮内膜症は子宮内膜様組織が子宮腔以外の組織や臓器などに、異所的に存在し増生するために生じる病態であり、月経困難症や不妊を主症状とするエストロゲン依存症の疾患である。全世界の生殖年齢女性の約 10%が罹患していると想定されるが、その発症機序は未だ不明な点が多く、根本的治療法は存在しない。特に DIE (deeply infiltrating endometriosis) と呼ばれる深部子宮内膜症やチョコレート嚢胞は広範囲な腹腔内癒着を形成する。そのため薬物治療は奏功例が乏しく、手術を施行する場合でも、病巣の完全切除が困難な場合や、卵巣機能が低下してしまう可能性があるため、子宮内膜症は挙児希望の女性にとって深刻な問題である。その発症機序は未だ不明な点が多いが、子宮内膜症の発症に炎症性サイトカイン(IL-1 β 等)の関与が指摘されている。さらに最近、“DIE”において病状の進行度に相関して腹水及び血清中の IL-33 値が上昇することが報告された。本研究では、子宮内膜症の治療方法の開発を目的として、子宮片を腹腔内へ投与することで嚢胞性病変を認める子宮内膜症を発症するマウスモデルを作製し、病変形成におけるこれらのサイトカインのシグナル伝達経路の関与を検討した。その結果、1)子宮片投与により、嚢胞性病変の形成を確認できた。2)子宮片投与後早期に血液あるいは腹水中に IL-1 β と IL-33 の上昇が認められた。3)recombinant human IL-33 投与によって嚢胞性病変は増大した。4)IL-1 受容体(IL-1R)欠損マウス、IL-33 欠損マウスでは病変形成が著明に抑制された。また、IL-1, IL-33 共通の下流シグナル伝達分子である MyD88 欠損マウスでは病変形成がより著明に抑制された。5)IL-1R 拮抗剤(抗 IL-1R1 抗体)、抗 IL-33 抗体(ST-2Fc)、MyD88 の下流シグナル分子である IRAK4 に対する阻害剤をマウスに投与すると病変形成が著明に抑制された。以上の結果から、子宮内膜症の病変形成に、IL-1, IL-33 およびその下流シグナル伝達分子(MyD88, IRAK4)が関与することが明らかとなった。これらに対する阻害剤は、妊娠を望む子宮内膜症患者に対する新たな免疫療法として期待される。