

論文内容の要旨

Downregulation of pattern recognition receptors on macrophages involved in aggravation of endometriosis

マクロファージにおけるパターン認識受容体のダウンレギュレーションが子宮内膜症の悪化に及ぼす影響

日本医科大学産婦人科教室

研究生 白石達典

The American Journal of Reproductive Immunology. 91(1) 15 January 2024 掲載

[背景]

子宮内膜症は、生殖年齢女性の約 10%に影響を及ぼし、慢性骨盤痛、月経困難症、不妊症、卵巣子宮内膜性嚢胞 (Endometrial Ovarian Cyst: EOC)、および卵巣癌などの合併症を引き起こす。病態としては、月経血の逆流により子宮内膜組織の断片(デブリ)が腹腔内に流入し、異所性に定着することで慢性炎症が生じると考えられている。近年では、NK 細胞の活性低下、マクロファージの機能不全、制御性 T 細胞の機能亢進など、腹腔内の免疫不全がデブリの排除を抑制し、子宮内膜症の発育に寄与するとの説も提唱されている。このように子宮内膜症の発症および増悪には様々な仮説が存在するが、詳細な免疫学的メカニズムは未だ解明されていない。本研究では、EOC 患者から採取した腹水中の免疫細胞、サイトカイン、アラームिनの動態を解析し、子宮内膜症の進展に寄与する因子を明らかにすることを目的とした。

[方法]

EOC 患者を術前にジエノゲストを投与されたグループ (EOC-w-dieno, n = 20)と、投与されていないグループ (EOC-w/o-dieno, n = 7)に分け、全ての腹水は手術開始時に採取した。対照群として、子宮筋腫の手術を受けた患者 (n = 6)からも腹水を採取した。腹水中のアラームिन、炎症性サイトカイン、および免疫細胞を ELISA 法およびフローサイトメトリー (FCM)により解析し、これらの要因と子宮内膜症の悪化指標である腫瘍サイズおよび改訂アメリカ生殖医学会 (r-ASRM) スコアとの相関を検討した。

[結果]

各グループ間で、無菌性炎症を引き起こす可能性のある代表的なアラームिनとして High-mobility group box 1 (HMGB1)、IL-33、IL-1 α 、および S100B タンパク質を測定したところ、グループ間に有意な差は認められなかった。これらアラームिनと悪化指標との間にも有意な相関は見られなかった。これらの結果は、アラームインレベルが内膜症の病変や治療、病勢に寄与していないことを示唆する。次に、腹水中の免疫細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、マクロファージの割合が悪化指標と逆相関していた。さらに、炎症機能を有する M1 マクロファージおよび抗炎症機能を有する M2 マクロファージの割合 (M1/M2 比)は悪化指標とともに減少傾向を示し、マクロファージ上のパターン認識受容体 (PRRs)である TLR4、RAGE、共刺激分子 CD86 の発現も悪化指標とともに減少していることが確認された。腹腔内から採取した免疫細胞の培養実験では、HMGB1 の添加により TLR4、RAGE、CD86 の発現が mRNA およびタンパク質レベルで抑制されることが確認された。

[考察]

本研究では、アラームインレベルと悪化指標との間に相関は認められなかったが、アラームインを認識するマクロファージ上の TLR4、RAGE、および CD86 の発現が悪化指標と逆相関していることを明らかにした。これらの結果は、マクロファージが PRRs および共刺激分子の発現を低下させることで不応状態 (anergy)に陥り、骨盤および腹腔内に免疫抑制環境が確立されることを示唆している。子宮内膜症の病態には慢性炎症が主体であることは広く知られているが、一方で腹腔内の免疫抑制状態も病態進展に寄与していると報告されている。これらは一見相反する状態に思えるが、本研究の結果から、マクロファージの PRRs および共刺激分子の発現低下による不応状態が腹腔内の

子宮内膜断片のクリアランスを妨げている可能性が示唆された。以上より、子宮内膜症の腹腔内には「デブリを排除できない不適切な慢性炎症」が存在していると推察される。

[結論]

子宮内膜症の増悪にはアラーミンレベルの変化ではなく、その受容体の変化およびマクロファージの免疫刺激活性の抑制が関連していた。現在、子宮内膜症の治療は月経を制御するホルモン療法が主流であるが、これは非常に有効である一方、休薬時の再発や妊娠を希望する場合には使用が制限される。本研究の結果を踏まえ、将来的にはアラーミンやその受容体の制御が子宮内膜症の新たな治療ターゲットおよび予防法となる可能性が考えられる。