

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 白石 達典

The American Journal of Reproductive Immunology. 2024 Jan 15;91(1):e13812.掲載
DOI: 10.1111/aji.13812.

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。申請者らは、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に、卵巣子宮内膜性嚢胞（Endometrial Ovarian Cyst: EOC）患者から採取した腹水中の免疫細胞、サイトカイン、アラーミンの動態を解析した。

EOC 患者を術前にジエノゲストを投与されたグループ（n = 20）と、投与されていないグループ（n = 7）に分け、手術開始時に腹水を採取した。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。腹水中のアラーミン、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。

無菌性炎症を引き起こす可能性のある代表的なアラーミンとして 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。これらアラーミン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、アラーミ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。

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で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というデメリットがある。申請者らの研究結果を踏まえると、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た。

第二次審査では、子宮内膜症におけるマクロファージの免疫学的役割、今後のアラーミンに関する解析の展望、アラーミン以外の子宮内膜症悪化につながる因子、臨床への応用等について質疑があり、いずれも的確に回答した。

本研究は、子宮内膜症の進展・悪化に関わる免疫学的機序の解明を進めた研究であり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。