

Title	Role of Versican in the Pathogenesis of Peritoneal Endometriosis(Abstract_要旨)
Author(s)	Tani, Hirohiko
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2017-09-25
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k20665
Right	Citation: Hirohiko Tani, Yukiyasu Sato, Masashi Ueda, Yumiko Miyazaki, Koh Suginami, Akihito Horie, Ikuo Konishi, Tamayuki Shinomura; Role of Versican in the Pathogenesis of Peritoneal Endometriosis, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 11, 1 November 2016, Pages 4349–4356, https://doi.org/10.1210/jc.2016-2391
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士（医学）	氏名	谷 洋彦
論文題目	Role of Versican in the Pathogenesis of Peritoneal Endometriosis (腹膜子宮内膜症の形成における Versican の役割)		
(論文内容の要旨)			
<p>子宮内膜症（以下、内膜症）とは子宮内膜組織が子宮内腔以外の場所（骨盤腹膜、卵巣、膀胱、腸、肺など）に派生し、その部位で慢性的な炎症および臓器間の癒着を引き起こす疾患である。主な症状は月経痛、性交痛、排便痛などの疼痛と不妊である。生殖年齢女性の約10%が内膜症に罹患していると考えられており、不妊症患者の25-50%が内膜症を合併することが報告されている。腹膜内膜症の発症機序としては、「月経時に卵管采から腹腔内へ逆流した月経血に含まれる子宮内膜組織が骨盤腹膜に生着し内膜症病変形成の発端となる」というSampsonの子宮内膜移植仮説がもっとも広く支持されている。しかし、この仮説では、なぜ生殖年齢女性の90%に月経血の逆流があるにも関わらず、その10%にしか内膜症は発症しないのかという疑問には十分に答えられない。この疑問を解決するため、生着する側の子宮内膜組織の分子学的特徴や子宮内膜の排除に関わる免疫学的特徴に着目した研究が多くなされてきたが、いまだ確固たる答えは得られていない。一方で逆流子宮内膜組織を受けとる側の腹膜に着目した研究はこれまでにほとんどなされてこなかった。そこで申請者らは受け手である腹膜に着目し、子宮内膜症の発症に関与する因子が、生着する側の逆流子宮内膜組織だけでなく、それを受ける側の腹膜にも存在しているという仮説を提案し、これを検証することを目的に本研究を行った。</p> <p>まず内膜症を発症した女性の肉眼的正常腹膜において発現が増強している分子（腹膜因子）を抽出するために、京大病院倫理委員会の承認と患者の同意のもと婦人科良性疾患にて開腹手術を行った症例から肉眼的に正常と判断される臍直下の腹膜の小片を採取した。これらの肉眼的正常腹膜を術中所見により骨盤内に内膜症病巣をもつ群（内膜症腹膜群）と内膜症病巣をもたない群（非内膜症腹膜群）との2群に分け、マイクロアレイ解析を行った。その結果、内膜症腹膜群で発現が増強していた分子の一つとしてversicanに着目した。Versicanは軟部組織の細胞外基質に広く分布し、細胞の増殖、浸潤、遊走といった腫瘍形成の原因となる様々な生体活動を調節しているコンドロイチン硫酸プロテオグリカンである。</p> <p>内膜症腹膜におけるversicanの発現について、RT-PCR、Western blotting、免疫組織染色を行ったところ、mRNAレベル、蛋白レベルのいずれにおいてもversican、特に4つあるisoformのうちのversican V1、の発現が内膜症腹膜群で有意に増強していることが確認された。さらに、versican V1を強制発現させたCHO細胞(CHO-V1)を作成し、そのconditioned mediumを用いた実験を施行したところ、versican V1は子宮内膜細胞の増殖能に影響を与えることなく、腹膜への接着・浸潤を促進した。Versican V1の発現を制御する因子についての検討では、腹膜中皮細胞におけるversican V1のmRNA発現は、子宮内膜細胞より分泌されることが知られているTGF-β1の添加により上昇し、一方で内膜症特有の炎症性物質を豊富に含むとされる内膜症患者より採取した腹水の添加では変化しないことが実証された。</p> <p>以上の結果より、versicanは逆流した子宮内膜細胞の腹膜への接着、浸潤を促進</p>			

することで腹膜子宮内膜症病変の形成に関与する、子宮内膜症を発症する女性の腹膜に特徴的な分子の一つである可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

子宮内膜症（内膜症）は生殖年齢女性の約10%に発症し、慢性的な炎症および臓器間の癒着を引き起こし月経痛や不妊症の原因となる。本研究は内膜症の発症に関与する因子が、生着する側の逆流子宮内膜組織だけでなく、それを受ける側の腹膜にも存在しているという仮説を提案し、これを検証することを目的とした。肉眼的に正常と判断される臍直下の腹膜を用い、骨盤内に内膜症病巣をもつ群（内膜症腹膜群）ともたない群（非内膜症腹膜群）との間でマイクロアレイ解析を行い、内膜症腹膜群において発現が増強している分子（腹膜因子）versicanを抽出した。Versican V1の発現はmRNAレベル、蛋白レベルのいずれでも内膜症腹膜群で有意に増強していた。In vitroでの検討ではversican V1は子宮内膜細胞の腹膜細胞への接着や浸潤を促進し、子宮内膜細胞より分泌されるTGF-β1が腹膜局所におけるversicanの制御因子である可能性が示された。これらの結果より、腹膜におけるversicanの発現が子宮内膜症の病巣形成より前に増加している可能性、およびversicanが腹膜子宮内膜症病変の形成に関与する子宮内膜症を発症する女性の腹膜に特徴的な分子の一つである可能性が示唆された。以上の研究は子宮内膜症の病変形成における腹膜因子という新たな治療対象と成り得る因子の解明に貢献し、新規の治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成29年8月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公表可能日 年 月 日