

## 伊藤 史子氏の学位論文審査の要旨

論文題目：

子宮内膜症の発生・進展における腹腔マクロファージと  
子宮内膜間質細胞の転写因子 Stat3 を介した細胞間相互作用  
(The cell-cell interaction between peritoneal macrophages and  
endometrial stromal cells via Stat3 activation in human endometriosis)

子宮内膜症の発生や進展には腹腔内環境が重要であり、その中でも腹腔マクロファージは腹腔内における免疫機構の中心的役割を担っている。これまで腹腔マクロファージと子宮内膜間質細胞の細胞間相互作用については十分な解析が行われておらず、それらの細胞間相互作用、マクロファージの分化や子宮内膜間質細胞の活性化に関与するシグナル分子、両細胞の産生する液性因子について検討を行った。

本研究では、ヒト子宮内膜症患者の腹水を用いて、免疫細胞化学的に腹腔マクロファージの活性化を検討したところ、非子宮内膜症患者と比較し、M2 マクロファージの総数が有意に増加していた ( $p < 0.05$ )。また、子宮内膜間質細胞と末梢血単球由来マクロファージを共培養し、細胞間相互作用を検討したところ、子宮内膜間質細胞の細胞増殖が促進され、転写因子である Stat3 活性化が誘導された ( $p < 0.01$ )。また、共培養上清では、それぞれの単培養上清と比較し、GM-CSF、IL-1Ra、MCP-1、RANTES の 4 種類の液性因子の産生が増加していた。この中で、GM-CSF は子宮内膜間質細胞の増殖を促進したが ( $p < 0.05$ )、Stat3 の活性化は誘導しなかった。組織における検討では、子宮内膜症の病巣で上皮細胞と間質細胞に Stat3 の活性化がみられた。

以上から、子宮内膜症患者の腹水中では M2 マクロファージが増加し、骨盤内で M2 マクロファージと子宮内膜間質細胞が共存し、相互作用を示すことで、液性因子を介した両細胞の Stat3 の活性化が誘導されることが示唆され、活性化による液性因子の増加や、子宮内膜間質細胞の増殖作用によって、骨盤内環境に変化を来し、子宮内膜症の発生や進展が促進される可能性が考えられた。

審査の過程で、①子宮内膜症発生のメカニズム、②月経周期と子宮内膜間質細胞の関わり、③子宮内膜間質細胞のエストロゲン依存性増殖との関わり、④子宮内膜症における M1 マクロファージの生物学的価値、⑤関連するサイトカインと Stat3 との関わり、⑥Stat のリン酸化、異性体などの検討、⑦細胞表面マーカーの評価法、⑧子宮内膜上皮もしくは間質細胞におけるエストロゲン受容体の発現などについて活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。

本研究は子宮内膜症患者では腹腔 M2 マクロファージが増加し、Stat3 を介した M2 マクロファージと子宮内膜間質細胞の相互作用が子宮内膜症の発生・進展に関与することを示し、難治性の子宮内膜症に対する Stat3 を標的とした治療法開発の可能性を明らかにした点で高く評価され、学位に相当すると考えられる。

審査委員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘 敬