

Studies on the mechanism of the edematous changes at the endometrial stroma for implantation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡田, 喜親 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1148

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 295号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	岡 田 喜 親		
論文題目	Studies on the mechanism of the edematous changes at the endometrial stroma for implantation (着床期における子宮内膜間質浮腫状変化の発現機序に関する研究)		

博士(医学) 岡田 喜親

論文題目

Studies on the mechanism of the edematous changes at the endometrial stroma for implantation
(着床期における子宮内膜間質浮腫状変化の発現機序に関する研究)

論文内容の要旨

〔目的〕

受精卵が着床するためには、子宮内膜間質においては、広範な浮腫状変化および種々の生理活性物質の出現が必要である。一酸化窒素 (NO) や酵素、基質、サイトカイン、炎症細胞等がこれらの現象に関わると考えられる。これらの因子ひとつひとつと子宮内膜との関連についての論文は散見されるが、これらの因子が全体として子宮内膜の浮腫状変化形成にどのように関わっているのか、また形成された浮腫状内膜がどのような意義を持つかについて、総合的に検討された報告はない。本研究においては、inducible NO synthase (iNOS)、mast cell, interleukin-8 (IL-8)、好中球 elastase、type III collagen および CD44 の子宮内膜における局在を免疫組織学的に検索し、内膜局所における浮腫状変化形成のメカニズムとその意義について検討した。

〔方法〕

手術同意を得て採取した、正常月経周期を有する経産婦人の子宮内膜 (増殖期：前期 3 例、中期 5 例、後期 3 例、分泌期：前期 3 例、中期 3 例、後期 2 例) を対象とした。これらに、iNOS、mast cell tryptase、IL-8、好中球 elastase、type III collagen および CD44 の各抗体を用いて、labeled streptavidin biotin 法による免疫染色を施行した。陽性細胞数は、400 倍視野において任意の 10 視野の合計を計測し、各々 1 視野当たりの平均と標準偏差を算出し比較した。

〔成績〕

1) iNOS：増殖期；内膜上皮、腺管上皮、間質、血管内皮は前期には陰性所見であったが、中期より全てに陽性所見が出現し、後期にそれは最も強くなった。分泌期；前期には腺管上皮と血管内皮以外の陽性所見は減弱した。中期以降では血管内皮の陽性所見も減弱し、腺管上皮のみに陽性所見が残存した。2) IL-8：内膜上皮および腺管上皮は全周期を通じて陰性所見であった。増殖期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞の数は前期 0.5 ± 0.7 [mean $\pm$ SD、以下同]、後期 0.8 ± 1.5 であった。陽性細胞は筋層には多数存在していた。分泌期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞数は前期 4.8 ± 2.0 と、増殖期の前期および後期に比し有意に増加していた ($p < 0.05$)。3) mast cell tryptase：内膜上皮、腺管上皮は全周期を通じて陰性所見であった。増殖期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞数は、前期 0.4 ± 0.7 、後期 1.8 ± 1.3 であった。陽性細胞は筋層には多数存在していた。分泌期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞数は前期 6.6 ± 2.8 と、増殖期の前期および後期に比し有意に増加していた ($p < 0.05$)。4) 好中球 elastase：内膜上皮、腺管上皮は全周期を通じて陰性所見であった。増殖期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞数は前期 0.8 ± 1.0 、後期 1.2 ± 1.4 であった。分泌期；内膜間質に細胞性局在を認め、陽性細胞数は中期 3.4 ± 2.0 と、増殖期の前期および後期に比し有意に増加していた ($p < 0.05$)。特に、浮腫の強い部分では多数の集積が認められた。5) type III collagen：増殖期；内膜間質 extracellular matrix (ECM) に陽性所見が認められた。繊維状の陽性組織は整然と配列していた。分

泌期；内膜間質 ECM に陽性所見が認められた。中期においては繊維状の陽性組織は分断されており、間質には多くの間隙が存在していた。6) *CD44*：内膜上皮、腺管上皮は全周期を通じて陰性所見であった。増殖期；内膜間質は陰性所見であった。分泌期；前期より内膜間質細胞周囲に強陽性所見が認められた。7) 毛細血管所見：増殖期；血管腔の拡張所見はあまり認められなかった。分泌期；著明な血管腔拡張所見が数多く認められた。

〔結論〕

1) 子宮内膜では、増殖期中期より内膜全域にわたり *iNOS* の発現が認められ、その作用により局所で産生された *NO* が、毛細血管の拡張や、特に分泌期での間質の単核細胞における *IL-8* の産生を促進しているものと考えられた。2) 子宮内膜および子宮筋層における分布所見の類似性により、*IL-8* 陽性単核細胞は mast cell である可能性が強く示唆された。3) 産生された *IL-8* は、毛細血管内に集積した好中球を内膜間質に遊走させ、内膜間質に遊走した好中球はエラスターゼを分泌し、ECM の主成分である type III collagen を分解しているものと思われた。それにより内膜間質には多くの空隙が出現するものと思われた。4) さらに、その部位においては、分泌期より内膜の間質細胞表面に *CD44* が出現して、その *CD44* にヒアルロン酸がさかんに接着する。そして接着したヒアルロン酸の水分保持作用により内膜間質の空隙が水分によって充填され、柔らかな浮腫状内膜が形成されてゆくものと考えられた。

以上が我々の提唱する浮腫状内膜形成のメカニズムである。また、浮腫状変化の意義は、胞胚をより柔らかく固定する事により胞胚へのストレスを最小限にし、着床をなおいっそう容易にするものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

子宮内膜は着床期に浮腫状変化を示す。受精卵が着床するためにこの内膜の浮腫状変化が重要と考えられる。本論文はこの子宮内膜の浮腫状変化に着目して、種々の生理活性物質の発現との関連を、誘導型一酸化窒素合成酵素 (*iNOS*)、肥満細胞トリプターゼ、インターロイキン-8 (*IL-8*)、好中球エラスターゼ、Ⅲ型コラーゲン、*CD44* に対する抗体を用いて免疫組織学的に解析し、浮腫状変化の形成のメカニズムを考察した。

材料は正常月経周期を有する経産婦の、子宮筋腫などで摘出された子宮（増殖期：前期3例、中期5例、後期3例、分泌期：前期3例、中期3例、後期2例）を用いた。免疫染色はストレプトアビジン法で行った。

免疫染色と、一部は陽性細胞を顕微鏡下で数えた定量的結果から、*iNOS* は増殖中期から内膜上皮、腺上皮、間質細胞、血管内皮に出現し、分泌期には腺上皮と血管内皮以外ではその発現が減弱していることが分かった。*IL-8* は増殖期は内膜間質、筋層に陽性細胞が出現し、分泌期前期から中期には内膜間質の陽性細胞数が有意に増加し、後期には減退した。肥満細胞トリプターゼは増殖後期では筋層に多く陽性細胞を認めたが、分泌期前期から中期にかけて内膜間質で増加した。好中球エラスターゼは分泌期中期に内膜間質で増加した。*CD44* は膜通過型プロテオグリカンでヒアルロン酸の受容体として知られているが、分泌期中期に内膜間質に強い陽性細胞の増加をみた。

以上の結果から、申請者は以下のように推論した。最初に *iNOS* が増殖期後期から分泌期前期に上昇し、*NO* によって血管の拡張、内膜間質細胞の *IL-8* の分泌の促進を促し、*IL-8* は血中の好中球の内膜間質への遊走を誘導し、好中球はエラスターゼによってコラーゲン線維を分解し、また、*CD44* の発現

が増加することによってヒアルロン酸の水分保持作用によって浮腫状変化が成立する。

審査委員会は以下の点を評価した。

- 1) 子宮内膜の浮腫状変化の起こり方についてヒトの材料を用いて解析した。
- 2) 種々の生理活性物質の発現を子宮内膜の月経周期との関連において総合的に解析した。

今後の課題としてこの結論をさらに確かなものとするために、症例数を増やして解析すること、iNOSが如何に誘導されるか、などをさらに検討することなどが期待された。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) 子宮筋腫は内膜の周期に影響を与えないか
- 2) 子宮内膜の部位によって浮腫状変化の程度に差があるか
- 3) 子宮内膜の浮腫状変化は着床の安定化にどのような役割をするか
- 4) エストロゲン、プロゲステロンなどのホルモンは浮腫状変化の形成にどのような役割をするか
- 5) 着床するために浮腫状変化以外の要因はなにか
- 6) 子宮外妊娠のときも着床に浮腫状変化は必要か
- 7) ホルモンの異常で内膜の浮腫状変化が生じないことがあるか
- 8) 増殖期のiNOSは何によって誘導されるか
- 9) 子宮内膜浮腫状変化のメカニズムが分かると不妊の治療に如何に役立つか
- 10) CD44のvariant formsと子宮内膜浮腫状変化との関係

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査委員会全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 筒井 祥 博

副査 教授 右藤 文 彦 副査 教授 梶 村 春 彦