

氏 名 清水 恵子  
授 与 し た 学 位 博 士  
専 攻 分 野 の 名 称 医 学  
学 位 授 与 番 号 博 甲 第 5565 号  
学 位 授 与 の 日 付 平成 29 年 6 月 30 日  
学 位 授 与 の 要 件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学 位 論 文 題 目 High Expression of High-Mobility Group Box 1 in Menstrual Blood: Implications for Endometriosis  
(HMGB1は月経血中に高濃度に存在する:子宮内膜症との関連)

論 文 審 査 委 員 教授 西堀正洋 教授 大塚文男 教授 柳井広之

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

子宮内膜症は月経困難症や不妊症の原因となり、女性の晩婚化・晩産化に伴い近年注目されている疾患である。その発生や進展に月経血の腹腔内逆流が関与していると考えられるが、詳細は明らかではない。本研究では月経血中のhigh-mobility group box 1 (HMGB1)と子宮内膜症の病態との関連について検討した。子宮内膜症84例とコントロール55例の計139例を対象とした。血清、腹水および月経血中のHMGB1濃度をELISAで測定し、正所性、異所性子宮内膜におけるreceptor for advanced glycation end products (RAGE)の発現を免疫組織化学染色にて確認した。また子宮内膜症間質細胞をHMGB1、lipopolysaccharide (LPS)と共に培養し、RAGEとvascular endothelial growth factor (VEGF)のmRNAの発現をreal-time PCRで測定した。月経血中のHMGB1濃度は血清、腹水と比較して著明な高値を示し、RAGEは正所性、異所性子宮内膜とともに強い発現を認めた。子宮内膜症間質細胞では、HMGB1またはHMGB1とLPSの共培養にてVEGF mRNAの発現が亢進した。月経血中に高濃度で存在するHMGB1またはLPSとの複合体が腹腔内へ逆流し、RAGEを介して炎症や血管新生を促進し、子宮内膜症の進展に関与する可能性が示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

子宮内膜症は異所性に子宮内膜が卵巣、卵管、腹膜、子宮筋層内に生着して起こつくる疾患である。卵巣ホルモン依存性に月経困難や慢性骨盤痛、不妊等の症状を呈する。原因として、月経血が卵管を通して逆流し、それに含まれる子宮内膜が異所性に生着する機序が考えられている。生着には、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、VEGF等のサイトカインや増殖因子による炎症反応や局所免疫応答の低下が推測されているが、詳細な機序は明らかになっていない。そこで本研究ではその病態成立機序を探るため、組織障害依存性に細胞核から放出され、起炎性の働きが多数報告されている非ヒストン性クロマチン結合タンパクHigh mobility group box-1 (HMGB1)に着目し、子宮内膜症患者の血清、腹水、月経血におけるHMGB1のレベルを対照グループと比較した。さらにHMGB1の受容体の一つであるRAGEの子宮内膜での発現と、内膜間質細胞のHMGB1応答性VEGF並びにRAGE発現について検討した。その結果、月経血では子宮内膜症患者、対象患者いずれも血清値、腹水値と比較しHMGB1値は高値を示したが、両グループ間に差はなかった。また、内膜症の重症度で腹水HMGB1に変動はなかった。試験管内実験で、HMGB1はLPSと協働して内膜間質細胞のVEGF発現を上昇させた。

以上の結果から、逆流月経血中のHMGB1がLPSと協働してVEGF産生を亢進させる可能性が示唆され、子宮内膜症の理解に新たな情報を加えたと認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。