

今村 健仁 論文内容の要旨

主論文

Effect of GnRH agonist therapy on the expression of human heat shock protein 70 in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis

子宮内膜症に対する GnRH アゴニスト療法が正所性および異所性子宮内膜における heat shock protein 70 の発現に及ぼす影響に関する検討

著者名

今村 健仁, カーン カレク, 藤下 晃, 北島 道夫, 平木 宏一,
石丸 忠之, 増崎 英明

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
180 (2014) 16–23

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
産科婦人科分野
(主任指導教授：増崎 英明教授)

緒言

子宮内膜症は性成熟期女性に多く認められるエストロゲン依存性の慢性炎症性疾患である。Heat shock protein 70 (HSP70)はストレス関連蛋白であり、Toll-like receptor 4 を介した骨盤内炎症と子宮内膜細胞の増殖に関与している可能性がある。一方、GnRH アゴニストは、子宮内膜症に対する内分泌学的治療法として用いられ、エストロゲン抑制作用により内膜症病巣に効果を発揮する。今回、子宮内膜組織における Hsp70 の発現を子宮内膜症や薬物療法の有無で検討し、子宮内膜症の病態におけるストレス反応の役割を考察した。

対象と方法

骨盤腹膜子宮内膜症 20 例および卵巣子宮内膜症 35 例から、腹腔鏡手術時に腹膜あるいは卵巣子宮内膜症病変組織（異所性子宮内膜組織）と子宮腔内搔爬により正所性子宮内膜組織を採取した。子宮内膜症のない良性卵巣腫瘍 15 例から正所性子宮内膜を採取しコントロールとした。卵巣子宮内膜症 15 例では術前に GnRH アゴニスト療法を施行した。正所性あるいは異所性子宮内膜組織における Hsp70 と活性化マクロファージのマーカーである CD68 の発現を免疫組織化学的手法により検討した。組織中 Hsp70 の発現動態は Quantitative-histogram (Q-H) スコアで定量的に解析した。

結 果

正所性子宮内膜における Hsp70 の Q-H スコアは、増殖期あるいは分泌期に比べ月経期で有意に上昇していた。子宮内膜症の正所性子宮内膜における Hsp70 の Q-H スコアは、コントロールのそれらに比して有意に高く、また、骨盤子宮内膜症では活動性の高い赤色病変において他の色素性病変よりも有意に Q-H スコアが高かった。Hsp70 の発現と CD68 陽性マクロファージの組織内浸潤の程度に有意な正の相関が認められた。GnRH アゴニスト療法を受けていた例の正所性および異所性子宮内膜での Hsp70 の Q-H スコアは、無治療例に比して有意に低下していた。

考 察

本研究では、子宮内膜症における組織中のストレス反応が正所性および異所性子宮内膜とともに亢進しており、それらが組織局所の炎症反応や月経による周期的変化と有意に関連していることが示された。このことは、骨盤内の慢性炎症である子宮内膜症が局所の組織ストレス反応を惹起してストレス関連蛋白である Hsp70 の産生を亢進させることで、炎症とストレスが相加的に子宮内膜症の増殖・進展に関与していることを示唆している。また、子宮内膜症の治療薬の1つである GnRH アゴニストは低エストロゲン状態をもたらすとともに、直接あるいは間接に組織中のストレス反応を抑制し、子宮内膜症に対して多面的な薬理作用を発揮することが推察された。組織ストレス反応の制御は女性の生殖臓器の機能維持に重要であると考えられた。