

甲 第

号

貴志洋平 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	貴志 洋平
論文審査担当者	委員長		教授	伊藤 利洋
	委員		教授	吉治 仁志
	委員		教授	小林 浩
	(指導教員)			

主論文

Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium.

(和 訳)

子宮筋層の内外層に発生する子宮腺筋症における、それぞれの組織学的特徴

Kishi Y, Shimada K, Fujii T, Uchiyama T, Yoshimoto C, Konishi N, Ohbayashi C, Kobayashi H.

PLoS One 第 12 卷 第 12 号 e0189522 頁 doi:

10.1371/journal.pone.0189522 2017 年 12 月発行

論文審査の要旨

子宮腺筋症は、組織学的に子宮筋層内に異所性子宮内膜組織が発生する疾患であるが、その発生機序は解明されていない。本研究では、局在部位の異なる子宮腺筋症 (Subtype I: 子宮内膜筋層の腺筋症、Subtype II: 子宮外膜筋層の腺筋症) は共通して強い線維化が見られることに着目し、それぞれの線維化過程の違いを見出すことを目的とした。

研究対象は正常子宮 10 症例、子宮腺筋症症例 18 症例 (うち Subtype I; 8 例、Subtype II; 10 例) とし、手術により摘出した子宮筋層組織を用いた。これら子宮平滑筋に対し、免疫組織染色学的手法を用いて、細胞骨格タンパク、Type I & III コラーゲン、TGF- β とその作用タンパクを解析した。

主な結果として、腺筋症病巣の平滑筋組織には、Type I コラーゲン主体の有意な線維化が認められた。正常子宮の平滑筋骨格タンパクの解析では、外側筋層の平滑筋細胞には高度に分化した平滑筋細胞であることを示すミオシン重鎖タンパク (Myosin Heavy Chain) やデスミン (Desmin) の強い発現が認められた。一方、内側筋層の平滑筋細胞ではこれらの高分化型骨格タンパクの発現は、欠損もしくは大きく減弱していた。また、外側筋層に限局する腺筋症病巣の平滑筋細胞では、非筋ミオシン (Non-muscle myosin; NM) IIB の発現と、TGF- β とその受容体タンパク (TGF- β 1R) の発現上昇が認められ、TGF- β シグナリング伝達経路における情報伝達タンパクでは、Smad3/Smad2 比が外側筋層の腺筋症で有意に上昇していることが認められた。一方、正常子宮や内側筋層に限局する腺筋症では、これら NM-IIB や TGF- β とその受容体タンパク (TGF- β 1R) の明らかな発現は認められなかった。

結論として、正常子宮の平滑筋は内外で異なる分化度を示すことを明らかにし、内側筋層は分化度の低い筋線維芽細胞に近い性質を持つ平滑筋細胞で構成されているのに対し、外側筋層は高度に分化した平滑筋細胞で構成されていることを明らかにした。また子宮内外に局在する腺筋症 (Subtype I vs. Subtype II) では、異なる線維化過程を示すことが示された。

本研究は子宮腺筋症を線維化疾患として捉え、さらにはその局在部位により異なる線維化過程をとることを初めて明らかにした。今後の子宮腺筋症患者にとって、新たな治療法の開発に繋がるものであり、子宮腺筋症に伴う多くの臨床症状改善を期待される点からも医学的に極めて有用な論文であり、有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

1. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification.

Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F.
Am. J. Obstet. Gynecol. 207(2) : 114.e1-7, 2012

2. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility?

Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F.
Fertil. Steril. 102(3) : 802-807.e1, 2014

3. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells.

Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y
Eur. J. Gynecol. Reprod. Biol. 179 : 170-4, 2014

4. The association between endometriosis and chronic endometritis.

Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, Ishida M, Takahashi A, Yamanaka A
PLoS One. 18;9(2): e88354. 2014

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに女性生殖器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 3 月 6 日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能

制御医学

教授 吉治 仁志

学位審査委員（指導教員）

女性生殖器病態制御医学

教授 小林 浩