

氏 名（本籍） よし だ ひて むね  
吉 田 英 宗

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 3 1 1 3 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 10 年 9 月 9 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 28 日  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 子 宮 内 膜 症 の 進 展 — 子 宮 内 膜 症 の Natural Killer  
活 性 の 低 下 に 対 す る sdouble intercellular adhesion  
molecule-1 の 関 与

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教 授 矢 嶋 聰 教 授 折 笠 精 一  
教 授 菅 村 和 夫

# 論文内容要旨

## 【目 的】

子宮内膜症では、腹腔マクロファージの活性化および Natural Killer 活性 (NK 活性) の低下が報告され、これら局所の免疫異常が病巣の進展に関与すると推測されるが、免疫異常発生のメカニズムについてはいまだ解明されていない。本研究では、細胞性免疫におよぼす細胞接着因子のひとつである Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の生物学的意義を明らかにすることにより、子宮内膜症における NK 活性低下の機序の解明を試みた。ICAM-1 の可溶性タイプである ICAM-1 (soluble ICAM-1 : s ICAM-1) は、ICAM-1 に対し対しアンタゴニストとして作用する可能性が示唆されている。しかし子宮内膜症における免疫異常という観点から ICAM-1 を研究した報告はほとんどなく、まだ未解決の領域である。本研究では、子宮内膜症患者腹水中の s ICAM-1 濃度および腹水中マクロファージ由来の s ICAM-1 産生能を検討するとともに、s ICAM-1 の NK 活性に与える影響を検討し、子宮内膜症における免疫異常のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 【方 法】

子宮内膜症 (19 例) および良性婦人科疾患 (15 例) の腹腔鏡下手術時に、患者の同意を得て腹水を採取し、腹水中の s ICAM-1 濃度を ELISA 法にて測定した。子宮内膜症が認められない良性婦人科疾患症例の腹水をコントロールとした。腹水より分離したマクロファージおよび末梢血より分離した単球は、48 穴プラスチックプレートを用い IFN- $\gamma$ 、IL-6 を添加の下に (IFN- $\gamma$  = 0, 100, 500, 1000U/ml, IL-6 = 0, 0.1, 1, 10ng/ml) 72 時間培養し、培養液中 s ICAM-1 濃度を ELISA 法にて測定した (子宮内膜症 7 例, コントロール 6 例)。s ICAM-1 の NK 活性にあたる影響は、健常人の末梢血から得られた NK 細胞を用い検討した。すなわち、末梢血から Ficoll-Conray 溶液比重遠心法にて得られた単核球より、抗 CD3, 4, 19, 33 マイクロビーズにより NK 細胞を単離し、recombinant soluble ICAM-1 (100~500ng/ml, n=15) および子宮内膜症患者腹水 (soluble ICAM-1 濃度 : 75~250ng/ml, n=12) を添加下に 18 時間培養後、K562 細胞を target 細胞として用いて NK 活性を測定した。

## 【結 果】

腹水中 s ICAM-1 濃度は子宮内膜症群で  $144.08 \pm 21.74$  ng/ml, コントロール群で  $61.84 \pm 8.61$  ng/ml であり子宮内膜症群において有意に高値を示した ( $p < 0.0001$ )。子宮内膜症群においては腹腔マクロファージからの s ICAM-1 分泌はコントロール群に比し有意に上昇していた (子宮内膜症群  $33.55 \pm 9.67$  vs コントロール群  $8.35 \pm 1.86$  ng/ml ;  $P < 0.05$ )。さらに子宮内膜症群においては IFN- $\gamma$ , IL-6 添加の下で, 濃度依存性にマクロファージよりの s ICAM-1 分泌が亢進した ( $P < 0.05$ )。一方, 単核球からは s ICAM-1 はほとんど分泌されなかった。また, recombinant s ICAM-1 添加により NK 活性の有意な低下を認め ( $p < 0.0001$ ), NK 活性阻害率は recombinant s ICAM-1 濃度と正の相関を示した ( $r = 0.956$ )。子宮内膜症患者腹水添加においても NK 活性の有意な低下を認めるとともに ( $p < 0.0001$ ), NK 活性阻害率は腹水中の soluble ICAM-1 の濃度と正の相関を示した ( $r = 0.950$ )。

## 【結 論】

子宮内膜症腹水中の soluble ICAM-1 濃度は有意に高値を示すとともに, 活性化した腹腔マクロファージから産生されることが明らかになった。また, 子宮内膜症における NK 活性低下の一因として, マクロファージから産生される s ICAM-1 が関与する結果が得られた。これら細胞性免疫の異常が, 子宮内膜症の病因の一つの鍵をになっていることが推測された。

## 審査結果の要旨

子宮内膜症は頻度の高い婦人科疾患の一つであるが、その発症機序および病態の進展機構についてはいまだに未解決である。近年、子宮内膜症症例における腹腔内の細胞性免疫異常が報告され、子宮内膜症の病態の進展に関し細胞性免疫が関与する可能性が示唆されてきた。特に natural killer 細胞（NK 細胞）の活性の低下が病巣の進展に関与すると考えられているが、NK 活性の低下の機序に関しては解明されていない。

最近の研究により、細胞性免疫において免疫担当細胞の活性化に細胞接着分子が重要な役割を担うことが明らかになってきた。intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) は、細胞性免疫の情報伝達系において重要な役割を演じるとともに、ICAM-1 の可溶性タイプである soluble ICAM-1 (sICAM-1) は、ICAM-1 に対しアンタゴニストとして作用する可能性が示唆されている。しかし子宮内膜症における免疫異常という観点から ICAM-1 を研究した報告はほとんどなく、まだ未解決の領域である。

本研究では、子宮内膜症患者腹水中の sICAM-1 濃度および腹水中マクロファージ由来の sICAM-1 産生能を検討するとともに、sICAM-1 の NK 活性に与える影響を検討し、子宮内膜症における NK 活性低下の機序の解明を試みた。まず子宮内膜症および良性婦人科疾患の腹腔鏡下手術時に腹水を採取し、腹水中の sICAM-1 濃度を測定し子宮内膜症腹水中の sICAM-1 濃度が有意に高値を示すことを明らかにした。次に腹水より分離したマクロファージおよび末梢血より分離した単球を培養し、培養液中の sICAM-1 濃度を測定した。子宮内膜症群においては腹腔マクロファージからの sICAM-1 分泌はコントロール群に比し有意な上昇を認めた。一方、単球からは sICAM-1 はほとんど分泌されなかった。これにより、子宮内膜症における sICAM-1 分泌の亢進は全身性におこっているのではなく、腹腔内に限定された現象と考えられた。さらに recombinant sICAM-1 および子宮内膜症患者腹水の NK 活性におよぼす影響を検討した。recombinant sICAM-1 および子宮内膜症患者腹水添加により NK 活性の有意な低下を認め、NK 活性阻害率は recombinant sICAM-1 濃度および腹水中の sICAM-1 濃度と正の相関を示した。以上の結果より子宮内膜症における NK 活性低下の一因として、マクロファージから産生される sICAM-1 が関与することが示唆された。

以上本研究は、子宮内膜症における NK 活性低下の一因が、活性化した腹腔マクロファージが産生する腹水中の sICAM-1 であることを示唆した初めての報告であり、子宮内膜症のより詳細な発生および進展機序の解明と新しい治療法に寄与するものと考えられ、学位に十分値するものと判断される。