

甲 第 号

小川 憲二 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

	委員長	教授	伊藤 利洋
論文審査担当者	委員	教授	國安 弘基
	委員(指導教員)	教授	木村 文則

主論文

Macrophages Protect Endometriotic Cells Against Oxidative Damage Through a Cross-Talk Mechanism

マクロファージはクロストーク機構により子宮内膜細胞を酸化ストレスから保護する

Kenji Ogawa, Tingting Liu, Naoki Kawahara, Hiroshi Kobayashi

Reproductive Sciences 2022, Aug 29;8:2165-2178.

論文審査の要旨

子宮内膜症は、子宮内膜またはそれに似た組織が何らかの原因で、本来あるべき子宮の内側以外の場所で発生し発育する疾患であり、産婦人科領域では非常に症例数の多い疾患であるが、その病態は依然と不明である。

申請者は子宮内膜症の病態解明を目的として、マクロファージが子宮内膜細胞を酸化傷害から保護するかに注目し、検討を行った。実験系として、分化したマクロファージと培養した子宮内膜細胞（dTHP-1 細胞）を、過酸化水素または子宮内膜症性嚢胞の内容液中のヘモグロビン種の主要成分であるメトヘモグロビンで処理した。結果として、酸化ストレス環境において子宮内膜細胞の産生するサイトカイン TGF- β は、マクロファージ由来のヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）の発現上昇を通じて、細胞障害から保護する可能性を見出し、子宮内膜細胞とマクロファージのクロストークが子宮内膜症の進行と病態形成に寄与している可能性を明らかにした。

公聴会では、子宮内膜症性嚢胞液内の HO-1 の働きに関する質疑には、HO-1 がヘム鉄を分解してビリベルジンを産生し、ROS を減少させていること、TGF- β はマクロファージの分化や機能にどのような影響を与えるのかという質疑には、TGF- β が SNAIL を介して M2 様マクロファージへの分化を誘導しており、先行研究で子宮内膜症に M2 様マクロファージが優位に多かった報告に矛盾しないことを述べた。さらに今後の臨床応用に向けた基礎研究・臨床研究における具体的な方策も述べられた。

本研究は子宮内膜症の病態において、新しい概念を明らかにしたもので、本領域のさらなる発展に寄与するものと評価される。公聴会における質疑も適切であり参考論文と合わせて学位を授与するに相応しい研究と考える。

参 考 論 文

1. Comparison of redox parameters in ovarian endometrioma and its malignant transformation

Fujimoto Y, Imanaka S, Yamada Y, Ogawa K, Ito F, Kawahara N, Yoshimoto C, Kobayashi H.

Oncol Lett. 2018 Oct;16(4):5257-5264. doi: 10.3892/ol.2018.9242. Epub 2018 Jul 31.

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。

令和4年8月2日

学位審査委員長

免疫学

教授 伊藤 利洋

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員(指導教員)

女性生殖器病態制御医学

教授 木村 文則