

京都大学	博士 (医学)	氏名	上田 優輔
論文題目	Cervical MUC5B and MUC5AC are Barriers to Ascending Pathogens During Pregnancy (子宮頸管内の MUC5B と MUC5AC は妊娠中の上行性感染を防御する)		
(論文内容の要旨)			
<p>早産は新生児死亡や出生児の後遺症の主要な原因であり、その 25-40%が膈から細菌が上行することによる子宮内感染が原因である。しかし、解剖学的に膈と子宮体部の間に存在する子宮頸部が上行性感染に対して、どのように防御しているのかは十分に解明されていない。広汎子宮頸部摘出術は、若年女性の初期子宮頸癌に対して、子宮頸部の大部分を摘出し子宮体部を温存する手術である。この手術後に妊娠した場合の早産率は 50%を超える。今回、広汎子宮頸部摘出術後の妊娠を、子宮頸部機能が欠損・低下したヒト早産モデルと捉え、同患者の臨床情報、膈分泌物プロテオミクス解析、および摘出子宮の免疫組織染色を行い、妊娠時の子宮頸部の役割を解明した。</p> <p>まず、広汎子宮頸部摘出後の妊婦 (n = 25) の妊娠中期子宮頸管長と分娩週数の相関を後方視的に調査したところ、有意な相関を認めなかった (r = 0.14, P = 0.50)。広汎子宮頸部摘出後の妊婦 (n = 8) と正常正期産の妊婦 (n = 10) の妊娠 18-24 週に採取した膈分泌物をプロテオミクス解析した。広汎子宮頸部摘出後妊娠ではムチン蛋白である MUC5B と MUC5AC の含有量が有意に低下していた (各 0.44 倍, P=0.033 と 0.36 倍, P=0.030)。また、広汎子宮頸部摘出後の妊婦において、MUC5B と MUC5AC の含有量が対照群の平均値を上回った症例は全て正期産であった。次に、妊娠子宮と広汎子宮頸部摘出後の非妊娠子宮における MUC5B、MUC5AC の発現を、免疫組織染色により非妊娠子宮と比較した。これらのムチン蛋白は子宮頸管の円柱上皮で広範囲に発現しており、妊娠子宮では非妊娠に比べて MUC5B 陽性領域が上昇する一方で (5.4 倍, P<0.001)、MUC5AC 陽性領域は変化しなかった。広汎子宮頸部摘出後の非妊娠子宮では、MUC5B/5AC 陽性領域がほぼ消失していた(ともに P=0.003)。またヒト初代頸管上皮細胞を用い、性ホルモンによる MUC5B/5AC の制御機構を解析した。エストラジオール投与により MUC5B mRNA は増加したのに対し (1.8 倍, P<0.001)、MUC5AC mRNA はエストラジオール、プロゲステロンによって変化しなかった。最後に、妊娠マウスを用い、子宮頸部のムチン蛋白発現を定量 PCR と免疫組織染色で解析した。マウス子宮頸部における MUC5B の mRNA および蛋白発現は妊娠経過とともに増加した。そして妊娠マウス・上行性感染モデルを用いて、妊娠 16.5 日目に大腸菌を膈内投与した群 (n = 4) と、PBS を膈内投与した群 (n = 4) の 24 時間後の子宮頸部を免疫組織染色で比較検討した。MUC5B/AC は子宮頸管に発現しており、大腸菌投与群の 4 例中 3 例で、ムチン蛋白内に大腸菌抗原を認めた。さらに、Ly6G 陽性好中球がそれらのムチン蛋白に取り囲まれるように存在していた。一方 PBS 投与群では頸管内に好中球を認めなかった。頸管内ムチン内の好中球数は大腸菌投与群で有意に高かった (P = 0.029)。本研究により、妊娠により子宮頸管内の MUC5B が増加し、MUC5B は MUC5AC とともに上行性感染および早産の予防に寄与している可能性が示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

早産は新生児死亡や出生児の後遺症の主要な原因であり、病態解明ならびに予防・治療法開発が急務である。子宮頸部はその解剖学的位置から妊娠維持に重要な役割を果たすと考えられてきたが、そのことを示す基礎的データはほとんどない。そこで、子宮頸部がどのように妊娠維持に寄与しているかを解明することを研究目的とした。

本研究では、広汎子宮頸部摘出術後の妊娠を、子宮頸部機能が欠損・低下したヒト早産モデルと捉え、同患者の臨床情報、膈分泌物プロテオミクス解析を行った。同患者の早産は、妊娠中期の残存頸管長や膈内細菌叢の変化とは関連がなかった。一方で、膈分泌中の MUC5B/5AC 量が妊娠維持に関連している可能性を見いだした。また、ヒト子宮全摘標本を免疫組織染色することにより、子宮頸部の MUC5B 発現が妊娠中に増加する一方で、広汎子宮頸部摘出術後の妊娠では MUC5B 発現をほぼ認めなかった。マウス子宮頸部でも、MUC5B の発現は妊娠がすすむにつれて増加した。妊娠マウス・上行性感染モデルを用いた実験では、子宮頸管内に MUC5B/5AC を認め、それらのムチン内に大腸菌と好中球を認めた。これらの結果は頸管内の MUC5B/5AC は好中球が細菌に反応する場を提供している可能性を示した。

以上の研究は、妊娠維持における子宮頸部の役割の解明に貢献し、早産の病態解明や新たな予防・治療法開発に寄与する可能性がある。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 2 月 24 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降