

氏 名	たけむら まき紀 竹 村 真 紀
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2793 号
学位授与の日付	平 成 16 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Cyclic Mechanical Stretch Augments both Interleukin-8 and Monocyte Chemotactic Protein-3 Production in the Cultured Human Uterine Cervical Fibroblast Cells (周期的伸展刺激は培養ヒト子宮頸部線維芽細胞におけるインターロイキン-8と単球遊走蛋白-3の産生を促進する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 淀 井 淳 司 教 授 中 尾 一 和 教 授 長 澤 丘 司

論 文 内 容 の 要 旨

妊娠中には胎児の発育とともに子宮体部は弛緩伸展するが、子宮頸部は硬く閉鎖し胎児を子宮腔内に保持している。しかし、妊娠末期となり陣痛が発来すると、子宮頸部は短時間のあいだに柔軟化すなわち熟化し、子宮口は開大し分娩に至る。このような子宮頸部の急激な軟化は細胞外マトリックスの変化であり、好中球を主体とする多核白血球、および単球やマクロファージなどの炎症性細胞が大量に遊走することを特徴としており、一種の生理的炎症反応であると考えられている。本研究では、妊娠末期から分娩時に子宮頸部に大量の炎症性細胞が遊走する機序を明らかにすることを目的とした。

分娩時には子宮体部の周期的収縮、すなわち陣痛によって胎児の先進部が子宮頸部へ周期的な伸展刺激を加えることが特徴的である。一方、好中球などの多核白血球および単球・マクロファージの遊走因子として、種々のケモカインの存在が知られている。そこで本研究では、陣痛によって児先進部が子宮頸部を周期的に伸展することが、好中球を遊走させる作用を有するケモカインである Interleukin-8 (IL-8) や、単球・マクロファージを遊走させる作用を有するケモカインである Monocyte Chemotactic Protein-3 (MCP-3) の産生を促進し、子宮頸部に白血球浸潤を促すという仮説を想定し、in vitro の実験系を用いてその検証を試みた。

婦人科疾患の合併のために摘出した妊娠各期の子宮より、同意を得て子宮頸部組織を採取した。妊娠末期に採取した子宮頸部組織より培養ヒト子宮頸部線維芽細胞を調整した。ヒト非妊娠、妊娠末期の子宮頸部組織および培養ヒト子宮頸部線維芽細胞において RT-PCR 法により IL-8 および MCP-3 の遺伝子発現が検出された。妊娠末期の子宮頸部組織の間質ならびに子宮頸管腺上皮において IL-8 および MCP-3 の蛋白発現が免疫染色によって確認された。正常分娩経過中の妊婦より同意を得て子宮頸管粘液を採取し、IL-8 および MCP-3 の濃度を測定したところ、子宮口の開大にともなって有意に上昇した。さらに、妊娠末期のヒト子宮頸部より培養ヒト子宮頸部線維芽細胞を調整し、陣痛を模した周期的な伸展刺激を機械的に加える事によって、培養上清中の IL-8 および MCP-3 濃度が時間依存性に有意に上昇した。さらに IL-8 および MCP-3 の遺伝子発現を定量 PCR 法で測定したところ、両者共に周期的な伸展刺激により有意な上昇を認めた。このような周期的伸展刺激による IL-8 および MCP-3 の産生ならびに遺伝子発現の亢進作用は、AP-1 阻害剤の添加により有意に抑制された。すなわち、子宮頸部への周期的な伸展刺激は少なくとも AP-1 を介して IL-8 および MCP-3 産生を亢進していると考えられた。

今回の検討により、陣痛にともなう児頭の子宮頸部への周期的な伸展刺激が、子宮頸部局所での IL-8 および MCP-3 の産生を増加させ、好中球や単球・マクロファージを遊走させることで、これらから分泌されるエラスターゼおよび IL-1 α や TNF- α などの炎症性サイトカインを介して子宮頸部における急速な細胞外マトリックスの変化、すなわち熟化に寄与している可能性が示唆された。

以上より、妊娠中のヒト子宮頸部より白血球の遊走を促す IL-8 および MCP-3 が産生されることが明らかとなった。培

養ヒト子宮頸部線維芽細胞を用いた検討では、陣痛を模した周期的な伸展刺激により AP-1 サイトを介して IL-8 および MCP-3 発現が有意に亢進した。先進児頭による周期的伸展刺激は、分娩時の炎症性細胞の遊走を介して頸部熟化に深く関わっている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は分娩時のヒト子宮頸部熟化過程における Interleukin-8 (IL-8) と monocyte chemotactic protein-3 (MCP-3) の産生調節機序の一端を明らかにすることを目的としている。

ヒト分娩時には、好中球を主体とする多核白血球や単球やマクロファージなどの単球系の細胞が子宮頸部局所に遊走していることから、子宮頸部熟化は生理的な炎症反応とも呼ばれている。白血球遊走因子としては、主に好中球を遊走させる CXC ケモカインと、単球系を遊走させる CC ケモカインが知られている。本研究では、CXC ケモカインの IL-8 と、CC ケモカインの MCP-3 に着目し、その動態を検討した。免疫組織化学的検討では、IL-8, MCP-3 のいずれも子宮頸部間質に広く分布していた。また、分娩時の子宮頸管粘液中でも IL-8, MCP-3 いずれも、分娩の進行（子宮口の開大）にともなって増加していることを示した。

一方、分娩時には陣痛によって下降する児頭により子宮頸部へ周期的な伸展刺激が加わることに着目し、コンピューター制御された伸展刺激装置を用いて培養ヒト子宮頸部線維芽細胞に陣痛を模した周期的な伸展刺激を加えたところ、IL-8 および MCP-3 の分泌量ならびに遺伝子発現が有意に増加した。また、周期的伸展刺激による IL-8 および MCP-3 分泌増加作用は AP-1 サイトを介していることが示された。

以上の研究は、分娩時の子宮頸部熟化過程における IL-8 および MCP-3 産生調節機序に、児頭による局所への伸展刺激が関与していることを明らかにし、周産期医学の進歩に寄与するところが多い。

従って、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、平成16年10月12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。