

## 学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
植木 健	主査 教授 植 木 實 主査 教授 大 槻 勝 紀 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 勝 岡 洋 治 副査 教授 谷 川 允 彦
主論文題名  <b>Expression of Apoptosis-Related Proteins in Adenomyotic Uteri Treated with Danazol and GnRH Agonists</b> (子宮腺筋症のダナゾールおよび Gn-RH アゴニスト治療例におけるアポトーシス関連蛋白の発現)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>正常子宮内膜の増殖・分泌・剥脱は、エストロゲンやプロゲステロンによって制御されている。また、月経の発来にはそれら性ホルモンやリセプターとともに Bcl-2 の周期的な発現が関与することが知られている。すなわち正常子宮内膜腺では、Bcl-2 の発現が低下する分泌期後期から月経期にかけてアポトーシス細胞が出現する。</p> <p>子宮腺筋症は細胞学的、生物学的に正常子宮内膜と同様の特徴を備えた子宮内膜類似の組織が、平滑筋の反応性増殖を伴って子宮筋層内に増殖する疾患と定義された類腫瘍である。本研究は子宮腺筋症の正所性および異所性子宮内膜における生物学的特性を明らかにするとともに、腺筋症における Danazol および GnRH agonist の効果を細胞死の観点から検討したものである。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>材料は子宮腺筋症非治療例、Danazol 治療症例、GnRHa 治療症例で手術により摘出された正所性内膜および腺筋症病巣部を用いた。また、対照群としては子宮筋腫症例の正常子宮内膜を用いた。摘出された子宮腺筋症の正所性内膜および病巣部における ER, PgR, アポトーシス関連因子 [Bcl-2, リン酸化 Bcl-2 ( ser-70, 87), Bax, Fas 抗原、Fas-L] の発現を、免疫組織化学的・電子顕微鏡的に検討するとともに遺伝子変異についても F-SSCP 法にて検討した。</p> <p>《結果》</p> <p>1) 子宮腺筋症の正所性内膜は、正常子宮内膜と同様、Bcl-2 は増殖期にピークを示す周期的な発現が認められた。しかし異所性子宮内膜腺上皮においては、Bcl-2 は全性周期で高発現し、また、ER の発現は分泌期において顕著に見られた。正常子宮内膜では Fas, Fas-L は分泌期後期で強く発現していたが、異所性子宮内膜腺上皮では Fas, Fas-L の発現は認められるものの周期的な発現は見られなかった。また、異所性子宮内膜間質においては、ER, PgR, Bcl-2, Fas, Fas-L は発現するものの周期的な変化は認められなかった。病巣部筋層には Fas-L の恒常的な発現が見られた。</p> <p>ホルモン治療症例においては Danazol 投与群の異所性子宮内膜での ER と Bcl-2 の発現は</p>	

GnRHa 投与群に比して弱かったが、リン酸化 Bcl-2 の発現は逆に GnRHa 投与群より強かった。また Danazol および GnRHa 投与群の異所性子宮内膜における TUNEL 陽性細胞は正常子宮内膜に比して増加した。また細胞死の形態は Danazol 投与群では post-apoptotic necrosis の、GnRHa 群では apoptosis の特徴を示した。一方、異所性子宮内膜病巣およびその周囲筋層の p53 遺伝子変異および DCC, MSH, MLH の遺伝子不安定性は認められなかった。

《考察》

Mutter (1999)らは腺筋症における K-ras の遺伝子変異を初めて報告したが、本研究と同様、多くの研究は Mutter らの報告には否定的である。腺筋症は子宮内膜の異所的な浸潤を特徴とするが、その病因は遺伝子変異と言うよりは卵巣ホルモンやリセプターの異常によると考えられている。本研究においても異所性子宮内膜における ER や Bcl-2 の発現は正所性子宮内膜および正常子宮内膜よりも強かった。しかし Danazol 投与群の異所性子宮内膜では ER, Bcl-2 の発現は GnRHa 投与群よりも弱かったが、逆にリン酸化 Bcl-2 の発現は強かった。すなわち腺筋症における Danazol の治療効果は、ER の発現低下と Bcl-2 のリン酸化により細胞死が誘導されることによると考えられる。

## 審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	植 木 健
論文審査担当者		主 査 教授 植 木 實	紀
		主 査 教授 大 槻 勝	志
		副 査 教授 森 浩	治
		副 査 教授 勝 岡 洋	彦
		副 査 教授 谷 川 允	
主論文題名 Expression of Apoptosis-Related Proteins in Adenomyotic Uteri Treated with Danazol and GnRH Agonists (子宮腺筋症のダナゾールおよび Gn-RH アゴニスト治療例におけるアポトーシス関連蛋白の発現)			
論文審査結果の要旨			
<p>本研究の目的は、子宮腺筋症の生物学的特性を明らかにするとともに、腺筋症における薬剤効果を細胞死の観点から検討することである。子宮腺筋症においては p53 などの遺伝子変異は認められなかった。しかし、正所性子宮内膜あるいは正常子宮内膜と比較して異所性子宮内膜では ER や Bcl-2 の強い発現が見られた。すなわち腺筋症の病因は遺伝子変異というよりはホルモンやそのリセプターの発現異常によると考えられる。また Danazol 投与群の異所性子宮内膜では正所性子宮内膜および正常子宮内膜よりも ER や Bcl-2 の発現は弱かったが、逆にリン酸化 Bcl-2 の発現は強かった。即ち Danazol の治療効果は ER の発現低下と Bcl-2 のリン酸化により細胞死が誘導されることによると考えられる。</p> <p>本論文は、子宮腺筋症の生物学的特性およびその治療効果とその機序の解明に新知見を加えるものである。</p> <p>以上より、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) International Journal of Gynecological Pathology ( in press)</p>			