

子宮内膜症の腹膜病変形成における versican の役割

谷 洋彦

京都大学医学部附属病院 産科婦人科

【緒言】

子宮内膜症（以下、内膜症）とは子宮内膜組織が子宮内腔以外の場所（骨盤腹膜、卵巣、膀胱、腸、肺など）で増殖し、その部位で慢性的な炎症および臓器間の癒着を引き起こす疾患である。主な症状は、疼痛（月経痛、性交痛、排便痛など）と不妊であり、生殖年齢女性の約10%が内膜症に罹患していると考えられている。その発症機序として「月経時に卵管から腹腔内へ逆流した月経血に含まれる子宮内膜組織が骨盤腹膜に生着し内膜症病巣の発端となる」とする子宮内膜逆流説がもっとも広く支持されている。しかし、この説のみでは、「なぜ生殖年齢女性の90%が月経血の逆流を経験しているのに、その10%にしか内膜症が発症しないのか」という疑問には十分に答えられない。この疑問を解決するために、生着する側の子宮内膜組織の分子学的特徴や、その排除に関わる免疫学的特徴に着目した多くの研究がなされてきたが、いまだ確固たる答えは得られていない。一方で、逆流した内膜組織を受け取る側の腹膜に着目した研究はほとんど行われてこなかった。そこで我々は受け手側の腹膜に着目し、内膜症を発症する女性の腹膜は、もともと逆流子宮内膜組織が生着しやすい性質をもっているとする、いわゆる「sticky peritoneum 仮説」を提案し、これを検証することを目的に研究を開始した。

【方法】

内膜症を発症した女性の肉眼的正常腹膜において発現が増強している分子を抽出するために、婦人科良性疾患にて手術を行った症例から肉眼的に正常と判断される臍直下の腹膜の小片を採取し、これらを術中所見より骨盤腹膜に内膜症病巣をもつ群（内膜症腹膜群）と内膜症病巣をもたない群（非内膜症腹膜群）との2群に分け、マイクロアレイ解析を行った。その結果抽出された内膜症腹膜群で発現が増強していた分子の中で我々は versican に着目し、その発現、機能について検討を行った。

【結果】

Versican はコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの一つで、全身の細胞外基質に広く分布し、細胞の増殖、浸潤、遊走といった様々な生体活動を調節している。腹膜における versican の発現を RT-PCR、western blotting、免疫組織化学染色で検討したところ、4つの versican の isoform のうち versican V1 が mRNA レベル、蛋白レベル

のいずれにおいても内膜症腹膜群で発現が増強していることが分かった。さらに内膜症発症における versican の機能を検討するため、versican V1 を強制発現させた CHO 細胞 (CHO-V1) を作成した。Versican V1 を豊富に含む CHO-V1 細胞の conditioned medium を添加した接着および浸潤実験により、versican V1 が子宮内膜間質細胞の腹膜中皮細胞への接着および基底膜への浸潤を促進することが明らかとなった。

【まとめ】

Versican V1 が子宮内膜細胞の腹膜中皮への接着および基底膜への浸潤を促進することで腹膜における内膜症病変の形成に促進的に働いている可能性が明らかとなった。この知見が、腹膜内膜症の発症を制御する新たな治療薬の開発に貢献することが期待される。

今回の発表では内膜症発症のメカニズムに腹膜に発現する versican が関わっている可能性について論じたい。