

# Shirendeb Ulziibat 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Identification of estrogen receptor $\beta$ -positive intraepithelial lymphocytes and their possible roles in normal and tubal pregnancy oviducts

(正常ヒト卵管並びに卵管妊娠におけるエストロゲン受容体 陽性上皮内リンパ球の発現動態とその意義)

シレンデバ ウルジバット、江島邦彰、柴田恭明、菱川善隆、北島道夫、藤下晃、石丸忠之、小路武彦

Human Reproduction • 21巻9号 2281–2289 2006年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：小路武彦 教授)

## 緒 言

卵管は受精及び受精卵の輸送の場として重要である。正常では卵管上皮の線毛細胞の線毛運動と共に Intraepithelial lymphocytes (IEL)の局所的な免疫寛容によって、受精や胚盤胞の子宮内への移動が起こることが知られている。卵管妊娠では、様々な感染症に伴う卵管炎によって線毛細胞が機能障害を生じ、受精卵の移動を障害すると考えられているが、IELの動態やその機能については現在でも不明な点が多い。一方、エストロゲンはその受容体 ER $\alpha$  並びに ER $\beta$  を介して様々な雌性生殖器官の構造及び機能を調節している。卵管では ER $\beta$  は月経周期の増殖期に増加し分泌期後期に減少するが、ER $\alpha$  の発現及び機能に関しては殆ど知られていない。また近年、卵巣や精巣に於いて新たなプロゲステロンの受容体 (PR) として細胞膜プロゲステロン受容体 (mPR) が報告されたが、卵管でのmPR発現動態については不明である。本研究では月経周期におけるヒトの正常卵管と卵管妊娠の卵管について IELの分布動態の変化を検討すると共に、ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、PR、及びmPRの発現動態をmRNAとタンパクレベルで検討し、正常及び卵管妊娠での IELとステロイドホルモン受容体の関連について検討した。

## 対象と方法

患者の同意を得て手術的に摘出された卵管 41 例 (増殖期 12 例、分泌期 13

例、閉経後 8 例、卵管妊娠 8 例) を 4 %パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝液 (pH 7.4) で固定後パラフィン包埋し、5  $\mu$ m の連続切片を作成した。ER、ER、PR のタンパク発現は免疫組織化学で検討した。ER と mPR の mRNA 発現は非放射性 in situ hybridization 法により検討した。細胞増殖活性の指標としては Ki-67 発現に対して、また IEL の同定には CD3、CD4、CD8、CD20 に対してそれぞれ免疫組織化学を行った。更に、レーザーマイクロダイセクションシステムを用いて組織切片上で IEL を分離し mPR の mRNA 発現を RT-PCR 法により検討した。

## 結 果

1) IEL はサブレッサー T 細胞マーカーである CD8 に陽性であった。また、IEL 数は、子宮内膜の増殖期後期、分泌期後期及び卵管妊娠例で増加し、分泌期初期及び閉経後では減少した。2) 全ての IEL は CD8 陽性であり、その多くは Ki-67 陽性であった。Ki-67 陽性 IEL 数は、増殖期初期と分泌期後期及び卵管妊娠例で多く、閉経例では減少した。一方、Ki-67 陽性分泌細胞数は増殖期後期、分泌期初期、分泌期中期及び卵管妊娠例では増加したが、増殖期初期、分泌期後期と閉経例では減少した。3) ER と PR は卵管上皮の分泌細胞に陽性であったが IEL では陰性であった。また ER と PR は閉経後では間質細胞のみ陽性であった。卵管妊娠では ER は陰性だったが、PR は分泌細胞と間質細胞に発現した。4) 正常卵管では ER タンパク並びに mRNA は IEL、分泌細胞並びに間質細胞に発現したが、線毛細胞では陰性であった。CD8 陽性 IEL はすべて ER 陽性であった。更に、卵管妊娠例において ER は IEL と間質細胞に多数発現した。5) mPR mRNA は IEL に発現し ER 陽性細胞と一致した。

## 考 察

本研究で、正常及び卵管妊娠卵管組織における IEL の動態並びにその ER と PR 発現状態を明らかにした。卵管上皮に於いて、ER 及び mPR は CD8 陽性 IEL に発現した。更に、ER 陽性 IEL 数は月経周期により変動することから、血中エストロゲンの上昇する増殖期には ER、血中プロゲステロンが上昇する分泌期には新たなステロイドホルモン受容体 mPR を介して IEL 数の制御が行われている可能性が示唆された。しかしながら mPR の卵管での生理機能に関しては不明であり今後の重要な検討課題であると思われる。

正常卵管では ER が分泌細胞に発現するが卵管妊娠では ER の発現が消失したことより、ER の消失は卵管での機能形成不全に関与していることが示唆された。更に、エストロゲンは末梢リンパ球の増殖を誘導し、IFN- $\gamma$  や TNF- $\alpha$  などのさまざまなサイトカインを分泌してマクロファージを活性化させることが報告されていることから、卵管妊娠に於いて、ER は卵管局所でのマクロファージの活性化を生じさせ、免疫寛容の破綻を誘起する可能性が示唆された。