

氏 名 林 香里

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第 889

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 3 年 3 月 9 日

学 位 論 文 題 目 The natural history of spontaneously occurred endometriosis in cynomolgus monkeys by monthly follow-up laparoscopy for two years

(カニクイザルで自然発症した子宮内膜症の 2 年間の腹腔鏡観察による評価)

審 査 委 員 主査 教授 谷 眞至

副査 教授 平田 多佳子

副査 教授 河内 明宏

論文内容要旨

※整理番号	898	(ふりがな) 氏名	はやし 林 かおり 香里
学位論文題目	The natural history of spontaneously occurred endometriosis in cynomolgus monkeys by monthly follow-up laparoscopy for two years		
<p>【目的】子宮内膜症は子宮内膜類似組織が子宮以外の部位で発育・増殖する疾患であり、生殖年齢の女性に月経困難症や不妊といった影響を与える。子宮内膜症の発症・進行するメカニズムについてはいまだ完全には解明されていない。子宮内膜症の確定診断は腹腔内の観察であるが、ヒトにおいてはその侵襲性から複数回の腹腔鏡観察を行うことができず、子宮内膜症病変の改善・増悪所見の経過を確認することはできない。カニクイザルはヒトと同様に月経周期を認め解剖学的にも類似しており、子宮内膜症を自然発症し病変の性質も酷似している。本研究ではカニクイザルで月1回腹腔鏡検査を行い病変の自然経過を確認し、病態についての検討を行った。</p> <p>【方法】動物生命科学研究センターにおいて子宮内膜症の診断が確定しているカニクイザル11頭に対して、全身麻酔下に腹腔鏡検査を月に1回2年間施行し、その好発部位や病変の自然経過を評価した。病変の経過を評価するために病変の大きさと癒着の範囲によりそれぞれ1-4点に分類し、その合計の値によるスコア化を行った。月一回の腹腔鏡検査による侵襲を評価するために体重の変化の観察を行った。また、組織標本の評価を行うためにHE染色および免疫組織化学染色を行った。</p> <p>【結果】観察期間中に継続的に体重減少を認めた個体はなく、初回と最終観察日の体重変化に有意差は認めなかった。観察期間中7頭では規則正しく月経を認めたが、3頭では月経は不規則で、1頭は期間中月経を認めなかった。腹腔鏡検査の際、1頭では頻繁に月経血の腹腔内への逆流を認め、他の2頭でも数回月経血の腹腔内への逆流を認めた。</p> <p>初回の腹腔鏡検査では、45.4%(11頭中5頭)で膀胱子宮窩のみに病変を認め、ダグラス窩のみに病変を認めたのは9.09%(11頭中1頭)で、卵巣に病変を認める個体はいなかった。1頭では24ヶ月後も膀胱子宮窩のみに病変を認めたが、その他の個体では経過とともにダグラス窩への進展を認めた。</p> <p>初回の腹腔鏡検査でダグラス窩のみに癒着を認めたのは9.09%(11頭中1頭)で、</p>			

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

ダグラス窩と付属器に癒着を認めたのは18.1%(11頭中2頭)で、72.7%(11頭中8頭)では癒着を認めなかった。18-24ヶ月後の観察では、全例でダグラス窩に癒着を認め、そのうちダグラス窩のみに認めたのは30%(10頭中3頭)であった。観察期間中すべての個体で新たな病変が出現し、2頭では小さな病変の消失を認めた。すべての個体で子宮内膜症の進行を認めたが、進行速度は個体により差があった。

進行した病変から生検した組織のHE染色では、ヒトの子宮内膜症と同様に子宮内膜に類似した腺構造と間質細胞を認め、マクロファージやリンパ球の浸潤を認めた。急性胃拡張で死亡した個体の初期病変では単核球の浸潤と腺様上皮を認めた。免疫組織化学染色では、CD3陽性T細胞と、CD163陽性マクロファージの浸潤を認めた。

【考察】本研究において、カニクイザルの子宮内膜症はヒトと同様進行性の病態で、進行速度は様々であることが明らかになった。初回の腹腔鏡検査ではヒトでの好発部位であるダグラス窩よりも膀胱子宮窩の方に病変を多く認め、2年間の観察後においてもヒトでの好発部位である卵巣子宮内膜症嚢胞を認めた個体はいなかった。膀胱子宮窩に病変が好発することはこれまでのサルにおける報告と一致している。好発部位が異なる理由として、ヒトと異なりサルは睡眠時でも仰臥位になることはなく、卵管采が膀胱子宮窩を向くため逆流月経血が膀胱子宮窩に貯まりやすいことが考えられた。また、ヒトと異なりカニクイザルではほとんど腹水を認めないため、逆流した子宮内膜の断片を含む可能性のある腹水に卵巣が接触しないことが考えられた。これはヒトの子宮内膜症の発生機序として広く受け入れられている子宮内膜移植説を支持する所見と考えられる。一方、これまでの報告においてカニクイザルで卵巣病変を認めるものもあり、移植説以外の病因も考えられる。本研究においても個体数を増やせば卵巣病変が認められる可能性があると考えられた。内膜症の進行に個体差がある理由として、霊長類ではヒトと同様遺伝的に多様性があること、月経血の逆流の程度や頻度に差があることが関係している可能性が考えられた。免疫組織化学染色において、CD3陽性T細胞と、CD163陽性マクロファージの浸潤を認め、小さな病変で自然消失するものがあったことより、免疫反応により異所性子宮内膜が排除され消失した可能性が示唆された。

【結論】本研究ではカニクイザルで自然発生した子宮内膜症の自然史を初めて明らかにした。ヒトとカニクイザルの子宮内膜症は類似しており、ヒトの子宮内膜症の原因究明や管理方法を解明する際カニクイザルは有用な動物モデルとなり、非侵襲的なマーカーの発見や治療方法の開発につながる可能性がある。

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	898	氏名	林 香里
論文審査委員			
(博士論文審査の結果の要旨)			
<p>本論文では、子宮内膜類似組織が子宮以外で発育・増殖する疾患である子宮内膜症に対し、ヒトでは不可能な複数回の腹腔鏡観察をカニクイザルで繰り返し腹腔鏡検査を行うことで自然経過を検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 観察期間中に体重変化はなかった。 2. 観察期間中7頭では規則正しく月経を認めたが、3頭は不規則で、1頭は認めなかった。 3. 腹腔鏡検査の際、3頭で月経血の腹腔内への逆流を認めた。 4. 初回の腹腔鏡検査では、45.4% (11頭中5頭) で膀胱子宮窩のみに病変を認め、経過とともにダグラス窩へ進展した。 5. 初回の腹腔鏡検査で72.7% (11頭中8頭) は癒着を認めなかったが、18-24ヶ月後は全例でダグラス窩に癒着を認めた。 6. すべての個体で子宮内膜症の進行を認めたが、進行速度は個体差があった。 7. 生検した組織のHE染色では、ヒトの子宮内膜症と同様に子宮内膜に類似した腺構造と間質細胞を認め、マクロファージやリンパ球の浸潤を認めた。 8. 免疫組織化学染色では、CD3陽性T細胞と、CD163陽性マクロファージの浸潤を認めた。 <p>本論文は、自然発生したカニクイザルの子宮内膜症の自然史を初めて明らかにし、子宮内膜症の動物モデルについて新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(令和3年 1月25日)			