

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 村上 真由子

論 文 題 目

Effectiveness of NLRP3 Inhibitor as a Non-Hormonal Treatment for ovarian endometriosis

(卵巣子宮内膜症に対する非ホルモン治療薬としての NLRP3 阻害剤の有効性の検討)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 山 本 英 子  
名古屋大学教授

委員 小 寺 泰 弘  
名古屋大学教授

委員 榎 本 篤  
名古屋大学教授

指導教授 梶 山 広 明

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、卵巣子宮内膜症病変およびその初代培養細胞を用いて、正所性子宮内膜およびその初代培養細胞と比較し NLRP3 の発現が上昇していること、また、他のインフラマソーム (NLRP1、NLRC4) と比較して NLRP3 の発現が上昇していることを確認した。さらに、培養細胞に NLRP3 阻害剤である MCC950 を添加することで、その増殖および IL-1 $\beta$  の産生が抑制された。卵巣子宮内膜症モデルマウスを作成し、MCC950 の投与を行ない、病変縮小効果を認めた。組織学的検討では、細胞増殖の指標である Ki-67、および IL1- $\beta$  の発現低下、卵胞数の改善を確認した。この結果、MCC950 が卵巣子宮内膜症の非ホルモン治療薬として有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本卵巣子宮内膜症モデルマウスでは、正常と比較し妊娠数が低下することが既報にて示されている。また、卵巣老化に関する他の研究において、MCC950 投与による卵胞数および妊娠率の改善が報告されている。今回の研究では、妊娠数や産仔数の検討までは行なっていないが、卵胞数の増加が認められたことから、本モデルでの妊孕能の改善も期待ができる。
2. MCC950 自体は他疾患において肝障害などの副作用が認められ臨床試験は中断されてしまっているが、同様の NLRP3 阻害作用を持つ新しい薬剤の臨床試験は複数行われている。また、他の適応で以前から使用されている薬剤で、NLRP3 阻害作用があることが示され、さらに臨床的にも月経困難症における疼痛改善効果が認められたという報告もある薬剤があり、現在、その効果を検証する実験を行なっている。
3. エストロゲンレセプターを過剰発現させたマウスの子宮内膜症病変上皮細胞において IL-1 $\beta$  の発現が上昇しており、これが子宮内膜症に寄与していることを示す既報がある。可能であれば細胞実験も上皮細胞で行うことが望ましかったが、卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術から得られる検体では、上皮の多くは剥脱しており、上皮細胞の培養は困難であった。初代培養細胞として得られた間質細胞でも正所性子宮内膜と比較し NLRP3 の発現上昇が認められたため、細胞実験では間質細胞を用い、動物実験にて上皮細胞の評価を行なった。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	村上真由子
試験担当者	主査	山本英子	副査 <sub>1</sub>	小寺泰弘
	副査 <sub>2</sub>	榎本 篤	指導教授	梶山広明
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 動物モデルにおける妊孕能改善の評価について</li><li>2. MCC950の臨床応用について</li><li>3. 評価に用いた細胞（上皮細胞および間質細胞）について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				