

論 文 内 容 要 旨

題目 Intraperitoneal administration of activin A promotes development of endometriotic lesions in a mouse model of endometriosis

(子宮内膜症モデルマウスにおいてアクチビンの腹腔内投与は子宮内膜症様病変の増殖を促進する)

著者 Kana Kasai, Takeshi Kato, Yuri Kadota, Otgontsetseg Erdenebayar, Kaoru Keyama, Takako Kawakita, Kanako Yoshida, Akira Kuwahara, Toshiya Matsuzaki and Minoru Irahara

平成 31 年発行 The Journal of Medical Investigation に掲載予定

内容要旨

子宮内膜症は生殖年齢女性の約 10%にみられる疾患であり、月経困難症や不妊症が主症状である。子宮内膜類似組織が子宮外に存在することが特徴であり、発症機序として月経血逆流説が広く支持されている。しかし 75-90%の女性で月経血の逆流を認めるにもかかわらず、すべての女性が子宮内膜症を発生するわけではない。そのため月経血の逆流以外にも、炎症などの腹腔内の環境の違いが子宮内膜症の発生や増殖に関与していると考えられている。

アクチビンは卵胞液中に多く含まれ、排卵により子宮内膜症の好発部位である卵巣周囲やダグラス窩に散布される。アクチビンの作用は全身において多岐にわたり、細胞増殖や分化以外にも炎症や線維化にも関与しているとされている。そこで、今回我々は子宮内膜症モデルマウスを用いて、アクチビンが子宮内膜症の発生、増殖に与える影響を検討した。

まずアクチビンを投与した子宮内膜症モデルマウスを作成した。アクチビン群にはアクチビンを、対照群にはリン酸緩衝生理食塩水を 5 日間腹腔内投与した。その後開腹し、内膜症様病変を肉眼的に観察した。続いて、モデルマウスから洗浄腹水を採取し、ELISA 法を用いて炎症性サイトカインである IL-6 と TNF- α の濃度を測定した。さらに内膜症様病変でアクチビンのシグナル伝達系であるリン酸化 Smad2/3 の発現を免疫組織化学染色法を用いて確認した。

得られた結果は以下の通りである。

様式(8)

- 1) すべての個体で子宮内膜症様病変を確認することができた。子宮内膜症様病変の最大径はアクチビン群が対照群に比べて有意に大きかった (4.7 ± 1.3 vs 2.9 ± 0.9 mm, $p < 0.01$)。また子宮内膜症様病変の合計面積はアクチビン群の方が対照群に比べて有意に増大していた (21.1 ± 9.9 vs 8.8 ± 5.4 mm², $p < 0.01$)。
- 2) 洗浄腹水中の IL-6 濃度はアクチビン群が対照群に比べて有意に高かった (85.8 ± 15.3 vs 75.1 ± 19.3 pg/ml, $p < 0.05$)。また TNF- α 濃度においてもアクチビン群では対照群に比べて有意に高かった (629.8 ± 15.4 vs 605.9 ± 11.4 pg/ml, $p < 0.05$)。
- 3) 内膜症様病変の上皮細胞でリン酸化 Smad2/3 の発現を認めた。

以上の結果より、子宮内膜症モデルマウスにアクチビンを腹腔内投与することで子宮内膜症様病変が増大すること、またアクチビン群において洗浄腹水中の炎症性サイトカインが上昇していたことから、アクチビンを腹腔内に投与することで腹腔内の炎症が惹起され、内膜症様病変の増大を促進したと考えられた。また内膜症様病変の上皮細胞でリン酸化 Smad2/3 の発現が確認できたことから、内膜症様病変においてアクチビンのシグナル伝達経路が働いていると考えられ、内膜症の発生や増殖そのものにアクチビンが直接作用していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------|----------------------------------|----|-------|
| 報告番号 | 甲医第 1402 号 | 氏名 | 笠井 可菜 |
| 審査委員 | 主査 常山 幸一 副査 安倍 正博 副査 米村 重信 | | |

題目 Intraperitoneal administration of activin A promotes development of endometriotic lesions in a mouse model of endometriosis

(子宮内膜症モデルマウスにおいてアクチビンの腹腔内投与は子宮内膜症様病変の増殖を促進する)

著者 Kana Kasai, Takeshi Kato, Yuri Kadota, Otgontsetseg Erdenebayar, Takako Kawakita, Kaoru Keyama, Kanako Yoshida, Akira Kuwahara, Toshiya Matsuzaki and Minoru Irahara
 平成31年発行 The Journal of Medical Investigation 第66巻 1・2号に掲載予定
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 子宮内膜症は生殖年齢女性の約10%にみられる疾患であり、月経困難症や不妊症が主症状である。子宮内膜類似組織が子宮外に存在することが特徴であり、発症機序として月経血の逆流説が広く支持され、加えて炎症などの腹腔内環境が発生や増殖に関与していると考えられている。

アクチビンは細胞増殖や分化以外に炎症や線維化にも関与する細胞増殖因子であるが、卵胞液中に多く含まれ、排卵により子宮内膜症の好発部位である卵巣周囲やダグラス窩に散布されることが知られている。

そこで申請者らは、子宮内膜症の発生機序を検討する一環として、子宮内膜症モデルマウスを用いて、アクチビンAが子宮内膜症の増殖に与える影響を検討した。

すでに確立した子宮内膜症モデルマウスに対して、アクチビン

A (アクチビン群) を 5 日間腹腔内に連日投与し、その後開腹して子宮内膜症様病変を観察した。対照としてリン酸緩衝生理食塩水を同様に投与した (対照群)。続いて、両群のモデルマウスから洗浄腹水を採取し、ELISA 法を用いて炎症性サイトカインである IL-6 と TNF- α の濃度を測定した。さらに子宮内膜症様病変について、アクチビン A のシグナル伝達系であるリン酸化 Smad2/3 の発現を免疫組織化学染色法を用いて確認した。

得られた結果は以下の通りである。

1. すべての個体で子宮内膜症様病変を確認することができたが、子宮内膜症様病変の最大径は、アクチビン群が対照群に比べて有意に大きく、また子宮内膜症様病変の合計面積はアクチビン群の方が対照群に比べて有意に増大していた。
2. 洗浄腹水中の IL-6 および TNF- α 濃度は両者ともアクチビン群が対照群に比べて有意に高かった。
3. 子宮内膜症様病変の上皮細胞でリン酸化 Smad2/3 の発現を認めた。

以上の結果より申請者らは、アクチビン A を子宮内膜症モデルマウスの腹腔内に投与することで腹腔内に炎症が惹起され、子宮内膜症様病変の増大を促進すること、また子宮内膜症様病変においてアクチビン A のシグナル伝達経路が働いていることを明らかにし、子宮内膜症の発生や増殖にアクチビン A が関与する可能性を示唆した。

本研究成果は、子宮内膜症の発生機序に新しい知見を得た点で有意義であり、生殖内分泌学に寄与すること大であると考えられ、学位授与に値すると判定した。