

平成27年1月

上垣崇 学位論文審査要旨

主査 梅北善久
副主査 山元修
同 原田省

主論文

Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis

(抗アポトーシス因子IAPは子宮内膜症治療の標的となる)

(著者：上垣崇、谷口文紀、中村和臣、尾崎充彦、岡田太、山元修、原田省)

平成27年 Human Reproduction 30巻 149～158頁

参考論文

1. The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis

(子宮内膜症間質細胞の薬剤誘導性アポトーシス抵抗性におけるサバイビンの役割)

(著者：渡邊彩子、谷口文紀、伊澤正郎、周防加奈、上垣崇、高井絵理、寺川直樹、原田省)

平成21年 Human Reproduction 24巻 3172頁～3179頁

2. Parthenolide reduces cell proliferation and prostaglandin E₂ synthesis in human endometriotic stromal cells and inhibits development of endometriosis in the murine model

(パルテノライドは、ヒト子宮内膜症間質細胞の増殖とプロスタグランジンE₂産生を抑制し、マウスモデルにおける子宮内膜症の形成を阻害する)

(著者：高井絵理、谷口文紀、中村和臣、上垣崇、岩部富夫、原田省)

平成25年 Fertility and Sterility 100巻 1170頁～1178頁

学 位 論 文 要 旨

Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) may be effective therapeutic targets for treating endometriosis

(抗アポトーシス因子IAPは子宮内膜症治療の標的となる)

子宮内膜症治療薬として、GnRHアゴニスト、低用量エストロゲン・プロゲステン製剤および黄体ホルモン剤が広く使用されているが、副作用による投与期間の制限や、薬剤に抵抗性のある症例もあることから、新たな治療薬の開発が期待されている。最近、アポトーシス阻害タンパク質群であるinhibitor of apoptosis protein(IAP)の阻害薬が、悪性腫瘍に対する副作用の少ない薬剤として注目されている。IAPファミリーとして8種のIAPが知られており、これまでに子宮内膜症間質細胞において、cIAP-1、cIAP-2、XIAPおよびSurvivin遺伝子の発現が高いことを報告した。

本研究では、ヒト子宮内膜症組織、培養子宮内膜症間質細胞、および子宮内膜症モデルマウスを用いて、IAP阻害剤が新しい薬物治療の候補となり得るか否かを検討した。

方 法

患者の同意を得て、手術時に採取した良性卵巣腫瘍患者の正所性子宮内膜組織、卵巣チョコレート嚢胞患者の正所性子宮内膜組織および卵巣チョコレート嚢胞組織を対象とした。各組織におけるIAP(cIAP-1、cIAP-2、XIAP、およびSurvivin)の遺伝子発現をReal time RT-PCRで、蛋白発現を免疫組織化学染色法で評価した。卵巣チョコレート嚢胞壁由来の子宮内膜症間質細胞培養系にIAP阻害剤(BV6)を添加し、細胞増殖能をBrdU-ELISA法で検討した。

続いて、卵巣摘出後に性ホルモン動態を同調させたマウスから摘出した子宮内膜組織を同系マウスの腹腔内に移植した。移植直後からBV6を4週間腹腔内投与し、腹腔に形成された嚢胞状の子宮内膜症様病巣を摘出して、病巣組織の個数および大きさを評価した。次に免疫組織化学染色法を用いて、病巣組織におけるIAP発現と細胞増殖能を示すKi67発現を検討した。

結 果

cIAP-1、cIAP-2、XIAP、およびSurvivinの遺伝子発現は、いずれの正所性子宮内膜組織よりも卵巣チョコレート嚢胞において高かった。cIAP-1、cIAP-2、XIAPは、正常子宮内膜

組織に比して、卵巣チョコレート嚢胞患者の子宮内膜で高い発現がみられた。免疫組織染色では、遺伝子発現の結果とほぼ同様の成績が得られた。BV6添加は、子宮内膜症間質細胞のBrdU取り込み量を抑制した。

すべてのモデルマウスの腹腔に直径2~7 mm大の嚢胞状組織が形成された。嚢胞の最内層は、単層の上皮細胞からなり、ヒト子宮内膜症初期病変に類似した組織学的特徴を呈した。マウス子宮内膜症病巣組織において、cIAP-1、cIAP-2、XIAP、およびSurvivin蛋白の発現が確認された。BV6投与によって、病巣の縮小とIAP蛋白発現の減少、およびKi67陽性細胞比率の低下を認めた。

考 察

子宮内膜症治療薬は、卵巣ホルモンの低下あるいは拮抗作用を目的としたホルモン療法が主体であるが、いずれも根治性は低いことから長期的な管理が求められる。

悪性腫瘍においてはアポトーシス機構の異常が注目され、アポトーシス関連分子をターゲットとした創薬が期待されている。IAPは多くの癌組織で過剰発現しており、抗癌剤耐性やアポトーシス抵抗性と相関するといわれている。

これまでに、子宮内膜症細胞が正所性子宮内膜細胞よりもアポトーシス抵抗性が高いことを示した。一般に、IAPは正常組織では殆ど発現がみられないが、子宮内膜症組織では発現が高く、癌組織に類似した性格を有すると考えられる。

最近、IAPがNuclear Factor kappa B(NF κ B)とMitogen-Activated Protein Kinase(MAPK)経路を介して、Tumor Necrosis Factor α (TNF α)依存性に機能調節されることが報告された。著者らは、子宮内膜症間質細胞において、TNF α 刺激によるNF κ Bを介したcIAP-2の著しい発現誘導がみられることを明らかにした。IAP阻害剤の一つであるBV6はホルモン作用を有さず、主にcIAP-1、cIAP-2 およびXIAPの発現を阻害する。いずれもヒト子宮内膜症組織で発現が高いことから、BV6は子宮内膜症治療薬として期待される。

結 論

子宮内膜症組織におけるIAPの発現亢進が、子宮内膜症の病態において重要な役割を果たすことが示唆された。IAP阻害剤によるヒト子宮内膜症間質細胞の増殖抑制と、子宮内膜症モデルマウスにおける病巣縮小効果を明らかにした。IAPは子宮内膜症治療の新たな分子標的となることが示唆された。