

平成25年9月

高井絵理 学位論文審査要旨

主査 汐田剛史
副主査 原田省
同 岡田太

主論文

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 掲載予定

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. Lipopolysaccharide promoted proliferation and invasion of endometriotic stromal cells *via* induction of cyclooxygenase-2 expression

(リポポリサッカライドはcox-2発現誘導によって子宮内膜症間質細胞の増殖と接着を促進する)

(著者：竹中泰子、谷口文紀、都田博子、高井絵理、寺川直樹、原田省)

平成22年 Fertility and Sterility 93巻 325頁～327頁

学位論文要旨

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)

子宮内膜症治療薬として、GnRHアゴニスト、低用量ピル、プロゲスチン製剤等が使用されているが、副作用のために長期投与が難しいことや、挙児希望のある患者には投与しにくいという問題がある。薬用ハーブの一種であるパルテノライドは、ナツシロギクから抽出される成分で、抗炎症効果を有することから、偏頭痛や関節炎などの治療に用いられている。本研究では、子宮内膜症間質細胞(endometriotic stromal cell:ESC) およびマウス子宮内膜症モデルを用いて、nuclear factor-kappa B(NF-κB)阻害作用のあるパルテノライドの効果について評価し、新しい子宮内膜症治療薬としての可能性について検討した。

方法

卵巣チョコレート嚢胞壁から、ESCを分離培養した。パルテノライドで前処理したESCに、tumor necrosis factor α (TNFα)を添加し、インターロイキン-8 (IL-8)とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2)の遺伝子発現量をreal-time RT-PCRで、培養上清中のIL-8蛋白とプロスタグランジンE₂ (PGE₂)の産生量をELISA法で測定した。細胞増殖への影響はBrdU-ELISA法で検討した。NF-κBの活性化をウエスタンブロット法で評価し、NF-κBを構成する核内p65濃度をELISAで測定した。

6週齢のBALB/cマウスの卵巣摘出後に、エストラジオールを投与し、性ホルモン動態を同調させた。ドナーマウスから摘出した子宮組織を細切した後、レシピエントマウスの腹腔内に注入した。子宮移植直前からパルテノライドを腹腔内投与し、4週間後に犠死させ、腹腔内の病巣を摘出した。マウスあたりの病巣の個数、総重量および総表面積を計測した。Ki67免疫組織化学染色法により、細胞増殖能を評価した。病巣組織におけるvascular endothelial growth factor (VEGF)、interleukin-6 (IL-6)、leukemia inhibitory factor (LIF)、monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)などのサイトカインの遺伝子発現量を、real-time RT-PCRで定量した。

結 果

ESCへのパルテノライドの前処理は、TNF α 添加で誘導されたIL-8遺伝子と蛋白の発現量を有意に減少させた。また、COX-2遺伝子ならびにPGE₂産生量を低下させ、ESCにおけるBrdU取り込み量を有意に抑制した。パルテノライドは、TNF α 添加により増強したリン酸化I κ B蛋白発現を抑制し、核内へのp65移行を減少させた。

マウスモデルにおいては、全てのマウス腹腔内に直径2~8 mm大の嚢胞状の子宮内膜症様病巣が形成された。嚢胞の最内層は、単層の上皮細胞で形成されており、ヒト子宮内膜症の初期病変に類似した組織学的特徴を呈した。パルテノライドの投与により、病巣個数はマウスあたり平均5.8個から3.9個に減少した。病巣の総重量は、対照の約40%に低下し、総面積も約50%減少した。Ki67陽性細胞比率は約50%低下した。また、各種サイトカインの遺伝子発現量は、パルテノライドの投与により有意に減少した。

考 察

近年、炎症性サイトカイン産生やプロスタノイド経路の阻害作用を有する薬用ハーブが、子宮内膜症の治療薬となる可能性が示唆されている。

子宮内膜症の病態の一つとして、腹腔内マクロファージや子宮内膜症細胞から放出される炎症性サイトカインによる病巣の進展や妊孕性の低下があり、NF- κ Bはサイトカイン産生に密接に関与することが知られている。本研究では、パルテノライドが、ESCにおいてNF- κ B経路を介してIL-8産生を低下させ細胞増殖を抑制すること、およびCOX-2遺伝子発現を低下させてPGE₂産生を抑制することを明らかにした。また、子宮内膜症のマウスモデルにおいては、パルテノライドが病巣を縮小させ、腹腔内炎症を抑制することが示された。

結 論

パルテノライドは、子宮内膜症細胞においてNF- κ B阻害作用を介して抗炎症および増殖抑制作用を示し、マウスモデルでは病巣縮小効果を示した。パルテノライドは副作用の少ない新たな子宮内膜症の治療薬としての有用性が示唆された。