

平成 21 年 9 月

竹中泰子 学位論文審査要旨

主 査 渡 辺 高 志
副主査 汐 田 剛 史
同 原 田 省

主論文

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

(LPSはCOX-2発現を誘導し子宮内膜症細胞の増殖と浸潤を促進する)

(著者：竹中泰子、谷口文紀、都田博子、高井絵里、寺川直樹、原田省)

平成21年 Fertility and Sterility 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

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

(LPSはCOX-2発現を誘導し子宮内膜症細胞の増殖と浸潤を促進する)

疼痛と不妊を主症状とする子宮内膜症の病因は未だ明らかではないが、腹腔内局所の炎症が本症の病態に関与することが示唆されている。これまでに、内膜症患者の腹水中には Tumor necrosis factor α などの炎症性サイトカインが高濃度に存在することを報告してきた。また、炎症惹起作用のある lipopolysacchhalide (LPS) は培養子宮内膜症間質細胞において、NF- κ Bを活性化して炎症性サイトカインを誘導することにより、細胞増殖を促進することを明らかにした。本研究では、内膜症間質細胞において、LPS添加の cyclooxygenase-2 (COX-2) 遺伝子発現ならびに prostaglandin E2 (PGE2) 産生への影響と、間質細胞増殖および浸潤に及ぼす影響について検討した。

方 法

患者の同意を得て、卵巣チョコレート嚢胞壁あるいは摘出子宮より、内膜症間質細胞と子宮内膜間質細胞を分離培養した。LPS (10 ng/ml) を添加した際の、培養間質細胞における COX-2 の遺伝子発現量を real time RT-PCR で、培養上清中の PGE2 発現量を ELISA で測定した。培養間質細胞の細胞増殖能は BrdU-ELISA で、細胞浸潤能はマトリゲルインバージョンアッセイにより評価した。選択的 COX-2 阻害剤 (NS-398) の添加あるいは COX-2 の small interfering RNA (siRNA) の培養間質細胞への導入により COX-2 を抑制し、細胞増殖能および浸潤能へ及ぼす影響を検討した。

結 果

LPS の添加は、内膜症間質細胞における COX-2 遺伝子および PGE2 発現を増加させた。LPS 添加により亢進した PGE2 産生は、NS-398 との併用添加により有意に低下した。内膜症間質細胞においては、LPS 添加で BrdU 取り込み量が増加したが、子宮内膜間質細胞では増加がみられなかった。LPS 添加により増加した内膜症間質細胞の BrdU 取り込み量は、COX-2-siRNA 導入あるいは NS-398 併用添加により対照群のレベルまで低下した。内膜症間質細胞は、子宮内膜間質細胞に比して細胞浸潤能が高く、LPS 添加により浸潤細胞数はさらに増加した。

LPS添加による浸潤細胞数増加は、COX-2-siRNA導入あるいはNS-398併用添加により有意に低下した。

考 察

子宮内膜症の病因の一つとして、腹腔内局所の炎症反応の関与が示唆されている。子宮内膜症患者の腹水中では、PGE2濃度が健常者より高いこと、子宮内膜細胞に比して内膜症細胞においてはCOX-2発現が高いことが報告されている。本研究成績で示された内膜症細胞と子宮内膜細胞の差は、LPSへの感受性、prostaglandin (PG) 受容体の発現強度、あるいは細胞固有の性格の違いが原因と考えられる。

LPSなどの炎症刺激は、種々のサイトカイン、ケモカイン、あるいは増殖因子を誘導する。本研究から、LPSの添加は、内膜症細胞のCOX-2発現ならびにPGE2産生を増加させ、さらには細胞増殖能および浸潤能を促進することが明らかとなった。選択的COX-2阻害剤であるNS-398の添加あるいはCOX-2-siRNAの導入により、LPSが有する促進作用は消失した。

増殖期のヒト子宮内膜では、PG受容体群のEP4受容体発現が強いことが報告されている。内膜症細胞では、LPS添加によりEP4受容体発現が増強され、その発現変化は子宮内膜細胞よりも著明であること、発現パターンに月経周期による差はないことを確認した（未発表成績）。臨床的には、卵巣チョコレート嚢胞におけるCOX-2過剰発現と再発率が関連すること、選択的COX-2阻害剤によりラットモデルにおいて内膜症病変が縮小することが報告されている。これらの成績や知見から、炎症刺激によるCOX-2/PGE2経路が内膜症病変の病態形成に深く関与することが示唆され、選択的COX-2阻害剤が子宮内膜症に対する新たな治療薬となり得る可能性が示された。

結 論

腹腔内炎症により誘導されたCOX-2およびPGE2は内膜症細胞の増殖や浸潤を促し、子宮内膜症の病態形成や進展に関与することが示唆された。