

学位論文要約

New insights into the efficacy of SR-16234, a selective estrogen receptor modulator, on the growth of murine endometriosis-like lesions

(マウスの子宮内膜症様病巣の増殖におけるSR-16234(選択的エストロゲン受容体調節剤)の効果に対する新しい知見)

新規選択的エストロゲン受容体調節剤 (SERM) であるSR-16234は、エストロゲン受容体 (ER) α に拮抗作用を示し、ER β に弱いアゴニスト作用を有する。子宮内膜症モデルマウスを用いて、本薬剤の効果を検証した。

方法

性ホルモン動態を同調させた同系マウス子宮の腹腔内移植により、モデルマウスを作製した。骨盤内炎症を惹起する目的で、少量のリポポリサッカライド (LPS) を腹腔内投与したのちに、SR-16234を連日投与し、4週後の子宮内膜症様病巣について検討した。病巣における遺伝子および蛋白発現は、RT-PCRと免疫組織化学染色で評価した。

結果

SR-16234投与により、マウスあたりの病巣の数とサイズは減少した。LPS投与により増加した炎症性サイトカイン (Il-6、Vegf、Ccl-2) とERの遺伝子発現量は、SR-16234の投与により抑制された。SR-16234投与は、細胞増殖能を示すKi67陽性細胞比率を低下させ、LPS受容体であるTLR-4、T細胞とマクロファージのマーカーであるCD3とF4/80、血管内皮細胞マーカーのPECAM、およびNF- κ B (p65) の組織染色強度を低下させた。

考察

本研究では、子宮内膜症の主な病態である慢性骨盤炎症を模したモデルマウスを用いた。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は、子宮内膜症病巣の形成に関わる。それらの発現を調節する転写因子としてNF- κ Bに着目し、これを構成するp50/p65二量体のうち、p65発現をNF- κ B経路活性化の指標とした。SR-16234によるマウス子宮内膜症病巣に対する病巣縮小と抗炎症作用の過程においては、p65ならびにリン酸化p65発現の低下がみられ、NF- κ B経路が重要であることが示唆された。

一方、子宮内膜症患者を対象としたSR-16234の臨床試験において、骨盤痛および月経痛を抑制することと重篤な副作用の発生がなかったことを報告した。マウス子宮内膜症病巣におけるSR-16234の効果とは異なり、正所性子宮内膜組織では炎症および細胞増殖マーカーの発現に有意な影響を及ぼさなかった。これらの成績から、SR-16234は安全で有効な子宮内膜症治療薬としての応用が期待できる。今後は、ヒト子宮内膜症細胞を用いて、SR-16234の効果と薬理作用についてさらに検討したい。

結 論

マウス子宮内膜症モデルにおいて、SR-16234はNF- κ B経路を介して、子宮内膜症病巣における縮小効果と炎症抑制作用を示した。SR-16234が子宮内膜症に対する新規薬剤となる可能性が示唆された。