

令和 4年 2月

HERMAWAN WIBISONO 学位論文審査要旨

主 査 岡 田 太
副主査 原 田 省
同 香 月 康 宏

主論文

Tracing location by applying Emerald luciferase in an early phase of murine endometriotic lesion formation

(マウス子宮内膜症病変の形成初期におけるエメラルドルシフェラーゼを応用した動態追跡)

(著者：Hermawan Wibisono、中村和臣、谷口文紀、妹尾美砂子、森本佳世子、吉村祐貴、原田省)

令和3年 Experimental Animals DOI: 10.1538/expanim.21-0146

参考論文

1. Animal models for research on endometriosis

(子宮内膜症研究のための動物モデル)

(著者：谷口文紀、Hermawan Wibisono、Khine Yin Mon、原田省)

令和3年 Frontiers in Bioscience (Elite edition) 13巻 37頁～53頁

2. A case report of an accessory and cavitated uterine mass treated with total laparoscopic hysterectomy

(腹腔鏡下子宮摘出術で治療したaccessory and cavitated uterine massの1例)

(著者：東幸弘、谷口文紀、Hermawan Wibisono、池淵愛、森山真亜子、原田省)

令和3年 Yonago Acta Medica 64巻 207頁～209頁

学位論文要旨

Tracing location by applying Emerald luciferase in an early phase of murine endometriotic lesion formation

(マウス子宮内膜症病変の形成初期におけるエメラルドルシフェラーゼを応用した動態追跡)

子宮内膜症は、子宮内膜組織が本来あるべき子宮内腔とは異なる部位（主に腹腔）に発育する疾患であり、疼痛や不妊などが主な症状である。薬物療法としては、低用量 OC (oral contraceptives) や黄体ホルモン剤等により、疼痛や子宮内膜症病変の発育を緩和することが主流である。子宮内膜症の発症機序は、いまだ明らかではないが、腹腔内に経卵管性に逆流した月経血中の子宮内膜組織が、生着し増殖する子宮内膜移植説が広く支持されている。動物実験においては、サルや齧歯類において子宮内膜症実験モデルが作成されているが、病変形成初期に焦点を当てた報告は少ない。本研究では、本症の発症機序の解明を目的として、生物発光技術を応用した新たな子宮内膜症マウスモデルを構築し、病変形成初期の異所性子宮内膜組織の動態に焦点を当て、非侵襲的かつ経時的な病変形成の観察条件を検討した。

方法

CAGプロモーターによって Emerald luciferase (ELuc) がドライブされ、全身が強力に発光するトランスジェニック (TG) マウスを樹立した。このTGマウスをドナーとして、その子宮細切片（子宮内膜）をレシピエントマウスの腹腔に移植することにより、子宮内膜症マウスモデルを作製した。本モデルにおいて、移植した子宮内膜組織の動態を発光によって正確に追跡するための最適な条件（エストロゲン投与量）を検討した。さらに、子宮内膜移植直後（病変形成初期）における移植組織の動態を、非侵襲的かつ経時的に観察可能であるかを検証した。

結果

子宮内膜症様病変は、大部分が脾臓、移植手術に由来する縫合部位、および脂肪組織の3箇所形成された。さらに、これらの病変形成を発光によって追跡可能であったものの、その正確性は、エストラジオール 17β (E2) の投与量に依存しており、 $0.2\ \mu\text{g}/\text{マウス}$ より

も0.5 µg/マウスが適していた。非侵襲・経時的観察では、病変形成の極めて初期（内膜移植直後）の段階において、腓臓と縫合部位周辺に発光が観察された。

考 察

E2は血管形成に関与していることが報告されている。E2が低濃度(0.2 µg/マウス)では、移植した内膜周辺の血管形成作用が不十分となり、移植内膜は十分な栄養が得られず、バイアビリティが低下して、結果的に発光量が低下したと考えられる。また、非侵襲・経時的な発光観察の結果、病変形成の極めて初期の段階において、移植内膜は腓臓や縫合部位に留まり易いということがわかった。縫合部位への接着は、移植手術に起因する炎症作用が関与していることが予想されるが、腓臓への接着についての詳細な機序は不明である。ただし、腓臓の腓星細胞は、Transforming growth factor (TGF) - β によって活性化され、コラーゲンなどの細胞外基質を産生することが報告されている。これらの細胞外基質は、異所性内膜の接着の足場となり得る。加えて、TGF- β は子宮内膜症病変形成に関与していることが報告されており、子宮内膜の腓臓への異所性接着における重要な手掛かりになると考えられる。

結 論

本研究では、全身で強力な発光を呈するCAG-ELuc-TGマウスを樹立し、これを用いた新たな子宮内膜症マウスモデルを構築した。本モデルでは、ELucの発光を追跡することによって非侵襲的かつ経時的な病変形成の観察が可能であり、その結果、移植された子宮内膜組織は、発症のごく初期の段階で腓臓や縫合部位に定着しやすいことが明らかとなった。