

学 位 論 文 要 旨

氏 名

古江明子



論 文 題 目

「 Inhibition of TP signaling promotes endometriosis growth and neovascularization 」
(トロンボキサン受容体シグナル阻害は子宮内膜症進展および脈管形成を促進する)

指 導 教 授 承 認 印

加藤 一喜



Inhibition of TP signaling promotes endometriosis growth and neovascularization

(トロンボキサン受容体シグナル阻害は子宮内膜症進展 および脈管形成を促進する)

氏名： 古江 明子

【背景】子宮内膜症は、子宮内膜組織が異所性すなわち子宮内腔および子宮筋層以外の場所に発育・増殖する慢性炎症性疾患である。子宮内膜症は生殖年齢女性の5～10%が罹患し、不妊症、月経困難症などを合併するため、女性のQOLを著しく低下させる。しかしながら現在の治療法では症状の軽減が困難な場合も多い。

子宮内膜症の病態生理は、いまだ不明な点が多いが、子宮内膜症病変内の間質にみられる血管新生やリンパ管新生が子宮内膜症進展に寄与する可能性が注目されている。私たちは、ドナーマウスの子宮内膜移植片を宿主マウスの腹膜壁に移植することによって確立された異所性子宮内膜症モデルを用いた研究で、移植片内の血管新生やリンパ管新生が子宮内膜症の進展に関与することを報告した。さらに内膜症病変内の血管新生およびリンパ管新生促進に関わるメカニズムには、シクロオキシゲナーゼ (COX) 経路によって合成されるアラキドン酸代謝物であるプロスタグランジン E_2 が関与する可能性を見いだした。一方、同じ COX 由来のアラキドン酸代謝物であるトロンボキサン A_2 (TXA₂) はトロンボキサンプロスタノイド (TP) 受容体を介して活性を発揮する。興味深いことに、下肢虚血や腹膜炎モデルで TP 受容体シグナルが血管新生およびリンパ管新生に関与することを私たちは最近見いだした。

【目的】そこで今回、TP 受容体シグナル伝達が血管新生およびリンパ管新生を介して、子宮内膜症進展に寄与するものと仮説を立て、子宮内膜症進展における TP 受容体シグナル伝達の役割とその制御機構を解明することを本研究の目的とした。

【方法】

雌性 9 週令 C57BL/6 マウス (野生型, WT) と TP 受容体ノックアウトマウス (KO) を用いた。ドナー (WT または KO) マウスの子宮内膜移植片を、宿主 (WT または KO) の腹膜に移植するマウス異所性子宮内膜症モデルを作成した (WT→WT, KO→KO)。移植日を 0 日目とし、移植後 14 日目に移植片を摘出し、子宮内膜移植片面積、血管新生ならびにリンパ管新生およびその関連因子について、また集積マクロファージなどを免疫染色や PCR で比較検討した。一部の WT→WT モデルに、トロンボキサン合成酵素 (TXS) 阻害剤であるオザグレール (30mg/kg) を連日経口投与した。また、WT および KO マウスの培養骨髄由来マクロファージを TXA₂ 受容体作動薬である U46619 で刺激した反応について PCR で比較検討した。

【結果】

移植後 14 日目の、移植片面積・移植片内の血管密度・リンパ管密度および、血管内皮マーカー (*Cd31*) やリンパ管内皮マーカー (*Lyve1*, *Prox1*, *Vegfr3*) および血管新生関連遺伝子 (*Vegfa*) やリンパ管新生関連遺伝子 (*Vegfc*, *Vegfd*) の mRNA 発現は、WT→WT に比べ KO→KO で増加した。免疫二重染色にて TP は移植片のマクロファージ (F4/80 陽性細胞) に共発現したが、血管内皮 (CD31) やリンパ管内皮 (LYVE-1) には共発現しなかった。また、移植片のマクロファージは血管新生因子 (VEGFA)・リンパ管新生因子 (VEGFC・VEGFD) を共発現した。移植片の CCL2、CCR2 の発現および移植片へのマクロファージの集積は KO→KO で増加した。また、KO→KO の移植片では抗炎症性マクロファージ関連遺伝子 (*Mr*, *Fizz1*, *Il10*) の mRNA 発現が KO→KO でより増加した。

トロンボキサン合成酵素 (TXS) 阻害剤であるオザグレルを投与すると、WT→WT マウスにおいて移植片面積を増大させ、移植片における血管新生とリンパ管新生を促進した。また、血管新生関連遺伝子およびリンパ管新生関連遺伝子の mRNA 発現を増加させた。

in vitro において、LPS 処置下の培養骨髓由来マクロファージを U46619 で刺激すると、血管およびリンパ管新生関連遺伝子や抗炎症性マクロファージ関連遺伝子 (*Mr*, *Fizz1*, *Il10*) の mRNA 発現が WT 由来マクロファージで減少したが、KO 由来マクロファージでは減少しなかった。

【結語】

マウス異所性子宮内膜症モデルにおいて、TP 受容体シグナル伝達を阻害すると、抗炎症性マクロファージから血管およびリンパ管新生因子産生が増加し、移植片の血管およびリンパ管新生が促進することで、子宮内膜症進展に関与することが示唆された。

子宮内膜症の治療には、鎮痛剤による対症療法、ホルモン療法、手術療法などがあるが、ホルモン療法や手術療法は挙児を希望する女性に対しては選択しにくい場合があり、より有効な治療法が望まれる。TP 受容体シグナルを標的とした子宮内膜症進展の制御は、新たな子宮内膜症治療への足がかりとなり、子宮内膜症に悩む女性の治療の選択肢が広がることが期待される。