

論 文 内 容 要 旨

題目 Expression of SMADs in orthotopic human endometrium, ovarian endometriosis, and endometriotic lesions in a murine model

(ヒト正常子宮内膜、卵巣子宮内膜症およびモデルマウスの内膜症病変における SMAD の発現に関する検討)

著者 Yuri Kadota, Takeshi Kato, Kana Kasai, Takako Kawakita, Misaki Murayama, Akari Shinya, Hikari Sasada, Sachiko Katayama, Mari Nii, Shota Yamamoto, Hiroki Noguchi, Kou Tamura, Hidenori Aoki, Miyu Taniguchi, Tomotaka Nakagawa, Takashi Kaji, Masato Nishimura, Riyo Kinouchi, Kanako Yoshida, Takeshi Iwasa
2024 年発行 Endocrine Journal に掲載予定

内容要旨

子宮内膜症は、子宮内膜類似組織が子宮外に存在する疾患で、生殖可能年齢女性の 6-10%が罹患し、月経困難症や不妊症を引き起こす。発症機序として、月経血が卵管を通じて腹腔内に逆流し、月経血に含まれる子宮内膜組織が生着することで子宮内膜症が発生するとした、子宮内膜移植説が広く知られている。しかし、75-90%の女性に月経血の逆流が生じるにも関わらず、全ての女性が子宮内膜症に罹患するわけではない。そのため、月経血の逆流に加えて、子宮内膜症へと発展させる要因があると考えられ、慢性的な炎症反応の関与を示唆する研究が多い。

アクチビンは TGF (transforming growth factor) β スーパーファミリーに属する、二本鎖糖タンパクで、卵胞液中に多く含まれ、排卵により子宮内膜症の好発部位である卵巣周囲やダグラス窩に散布される。作用は全身かつ多岐にわたり、細胞増殖や分化以外にも炎症や線維化にも関与している。アクチビンの主要な細胞内シグナル伝達経路として、SMAD (Suppressor of mothers against decapentaplegic) 経路が知られている。SMAD は特異型 SMAD (SMAD1、SMAD2、SMAD3、SMAD5、SMAD8)、共有型 SMAD (SMAD4)、抑制型 SMAD (SMAD6、SMAD7) の 3 つに分類される計 8 タイプが同定されており、アクチビンのシグナル伝達には SMAD2、SMAD3、SMAD4 および SMAD7 が関与している。

申請者らはこれまで、子宮内膜症モデルマウスの内膜症病変では pSMAD2/3 (phosphorylated SMAD2/3) の発現を認め、アクチビンの腹腔内投

与が病変の発生を促進することを報告してきた。また、ヒトの子宮内膜症病変と正所性内膜において、SMAD2、SMAD3、SMAD4 が発現していることや、強皮症や炎症性腸疾患など他の慢性炎症性疾患において SMAD 経路が関与することが報告されている。

以上より、アクチビンが SMAD 伝達経路を介して子宮内膜症の発育や増殖に関与している可能性が考えられる。一方、子宮内膜症病変における SMAD 蛋白、特に SMAD7 の発現に関する詳細な報告は存在しない。

本研究では、子宮内膜症の発生におけるアクチビンと SMAD 経路の関与について検討するため、ヒトの正常子宮内膜組織、内膜症病変、モデルマウスの内膜症病変における SMAD 蛋白の発現を比較検討した。

ヒトを対象とした研究（徳島大学倫理委員会 承認番号 3836）では、子宮内膜症患者 10 例とその他の疾患で子宮を摘出した非子宮内膜症患者 5 例を対象とし、子宮内膜症病変と正所性子宮内膜における pSMAD3 と SMAD7 の発現について、免疫組織化学染色にて確認した。その結果、子宮内膜症患者、非子宮内膜症患者の正所性内膜、子宮内膜症病変ともに pSMAD3、SMAD7 が発現していた。

次に子宮内膜症モデルマウスを用いて、アクチビン投与が子宮内膜症病巣の形成や SMAD の発現に及ぼす影響について免疫組織化学染色とウェスタンブロット法にて検討した（徳島大学動物実験委員会 承認番号 T2020-53）。モデルマウスをアクチビン投与群と非投与群に振り分け、内膜症病変のサイズと SMAD の発現状況について比較した。その結果、アクチビン投与群は非投与群と比較して子宮内膜症病変の最大径、総面積ともに有意に大きかった。また、アクチビン投与群、非投与群ともに内膜症病変において pSMAD3、SMAD7 が発現していることが確認され、このうち pSMAD2/3 については両群間で有意差はなく、SMAD7 についてはアクチビン投与群で有意に強く発現していた。アクチビンにより SMAD 経路が活性化されたことに伴い、抑制型 SMAD である SMAD7 の上昇を認めたと考えられた。

以上の結果からアクチビンが SMAD シグナル伝達経路を活性化し、子宮内膜症病変の発生を促進していることが示唆された。また、このことから SMAD7 が子宮内膜症の治療標的となりうる可能性が考えられた。