

# 学位論文要約

Lipopolysaccharide promotes the development of murine endometriosis-like lesions via the nuclear factor-kappa B pathway

(リポポリサッカライドはNF- $\kappa$ B経路を介してマウスの子宮内膜症様病巣の進展を促進する)

子宮内膜症患者では、月経血や腹水中の細菌性エンドトキシン濃度の上昇が報告されている。Lipopolysaccharide (LPS) 添加がヒト子宮内膜症間質細胞におけるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 遺伝子およびプロスタグランジンE2 (PGE2) 産生を促進し、細胞増殖と浸潤を促すことを明らかにされてきた。本研究では、子宮内膜症モデルマウスを用いて、LPS投与が子宮内膜症病巣形成に及ぼす影響について検討した。

## 方法

同系マウス子宮を腹腔内移植して、子宮内膜症モデルマウスを作製した。LPS投与群 (2 mg/kgを週2回腹腔内投与) と対照群に分け、投与4週後の子宮内膜症様病巣について、マウスあたりの病巣の個数、総重量および表面積について検討した。デキサメサゾン

(Dexamethasone : Dx) あるいはNuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) の阻害剤であるパルテノライド (Parthenolide : Part) を前投与し、病巣の縮小効果をみた。病巣組織において、LPSの受容体であるToll-like receptor (TLR) 4、細胞増殖能の指標としてはKi-67、血管新生はPECAM、T細胞とマクロファージの集簇はCD3とF4/80、およびNF- $\kappa$ Bとリン酸化NF- $\kappa$ Bの発現を免疫組織化学染色法で検討した。また、炎症関連遺伝子 (Ptgs2、Vegf、I1-6、Cc12) 発現は、real-time RT-PCRを用いて定量した。

## 結果

LPS投与は、マウスあたりの病巣個数、総重量および表面積を増加させた。LPSによる病巣形成は、DxあるいはPartの投与により抑制された。LPS投与により、病巣組織中のTLR4、Ki-67、CD3、F4/80およびPECAMの陽性細胞率は上昇し、NF- $\kappa$ Bおよびリン酸化NF- $\kappa$ Bの染色強度は増強した。LPS投与群では、Ptgs2、Vegf、I1-6およびCc12遺伝子の発現が有意に増加した。DxあるいはPart投与は、LPSの作用を抑制した。

## 考 察

本研究では、少量のLPSの反復投与によって、子宮内膜症の主要な病態である慢性骨盤炎症を模した子宮内膜症モデルマウスの作製に初めて成功した。従来は卵巣摘出後に過剰なエストロゲンを投与する動物モデルが一般的に使用されてきた。今回作成したモデルマウスでは、性周期の確立されていない幼弱マウスを用いることにより、卵巣を摘出せずに内因性ホルモン環境を有する自然周期に近いマウスモデルを確立した。

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、子宮内膜症の病巣形成に密接に関与することが知られている。一方、NF- $\kappa$ Bの活性化は、炎症反応や細胞生存に関わる様々な遺伝子の転写を促進し、慢性炎症性疾患である子宮内膜症の病態において不可欠な転写因子と言える。

LPSにより促進される子宮内膜症病巣形成の過程において、NF- $\kappa$ B経路が重要なシグナル伝達経路となっていることを示した。NF- $\kappa$ B阻害剤のパルテノライド投与が、LPSによるマウス子宮内膜症様病巣形成を抑制したことから、子宮内膜症の新たな治療戦略として、NF- $\kappa$ Bを分子標的とした薬物治療が期待される。

## 結 論

子宮内膜症モデルマウスにおいて、細菌性エンドトキシンであるLPSはNF- $\kappa$ Bを介して骨盤内炎症を惹起することで子宮内膜症の病巣形成を促進することが示唆された。