

卵巣子宮内膜症モデルマウスの新規確立

～鉄による卵胞の酸化ストレスを介した妊孕性の低下が明らかに～

名古屋大学大学院医学系研究科・産婦人科学の林 祥太郎（はやし しょうたろう）大学院生、中村 智子（なかむら ともこ）講師、梶山 広明（かじやま ひろあき）准教授、同・生体反応病理学の豊國 伸哉（とよくに しんや）教授による研究グループは、新規に卵巣子宮内膜症モデルマウスを開発し、鉄を介した酸化ストレス^{*1}による卵胞^{*2}への機能低下と妊孕性^{*3}低下を明らかにしました。

子宮内膜症^{*4}は生殖可能年齢女性の約10～15%がかかる病気です。骨盤内に逆流した子宮内膜が生着することで、炎症、癒着^{*5}、月経困難^{*6}の原因となります。卵巣では嚢胞性病変を形成することで、不妊症や一部の卵巣癌の発生母地にもなると考えられています。しかしながら、子宮内膜症の基礎研究において、若年患者の病変を卵巣も含めて摘出することは倫理的に許されません。これまで主な手法として腹膜病変、深部内膜症のモデルマウスを用いた報告はありましたが、卵胞機能を評価できる卵巣に子宮内膜症病巣をもつモデルマウスを作成した報告はありませんでした。そこで私たちは、新たな工夫をすることにより卵巣子宮内膜症モデルマウスを開発しました。今回の新しい手法では、マウスの卵巣嚢を除去し卵巣表面を露出させたところに、別のマウスから得た子宮を細切して移植しています。この方法を行って4週間後に解剖すると、卵巣に付着する形で子宮内膜症病変が形成されていました。また、病変の間質に過剰鉄の沈着を認めました。処置から1、2、4週間後の病変を比較すると、時間が経つにつれ卵巣周囲の線維化が増加していました。このような所見はヒトの卵巣子宮内膜症病変と同様の所見です。さらに本モデルマウスでは、子宮内膜症のある卵巣において、卵胞の酸化ストレスマーカー（4-HNE^{*7}、8-OHdG^{*8}）のレベルが高く、卵胞発育に必要なFSH受容体^{*9}の発現低下を認めました。さらに、卵巣子宮内膜症モデルマウスでは、妊娠仔数の有意な減少を認めました。以上の結果から、卵巣子宮内膜症の存在が、病変に含まれる過剰鉄を介して、卵胞への酸化ストレスの増加とFSH受容体低下を来し、妊孕性低下に繋がることが示されました。

今回の成果は、新たな卵巣子宮内膜症モデルマウスの確立であり、本モデルマウスが今後の子宮内膜症に関連した不妊症の病態解明、治療開発において有用であると考えられます。

本研究結果は科学誌「Redox Biology」（2020年9月15日電子版）に掲載されました。

ポイント

- 新たに卵巣子宮内膜症モデルマウスの作成方法を確立した。
- 卵巣子宮内膜症が酸化ストレスにより卵胞機能を低下させた。
- 卵巣子宮内膜症の病態解明、治療法開発に本モデルが果たす役割は大きい。

1. 背景

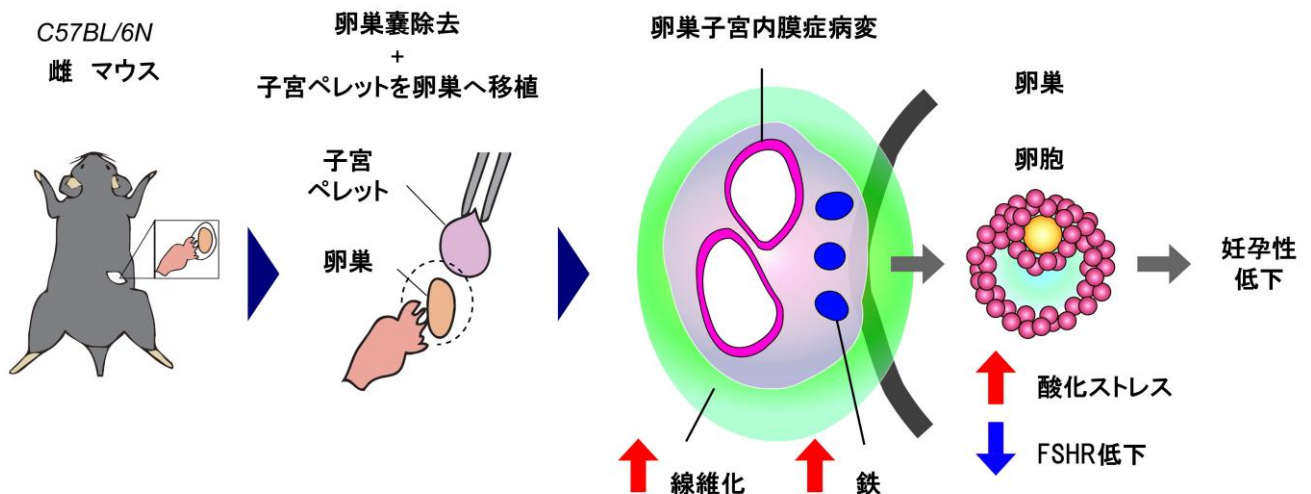
子宮内膜症は女性の生涯にわたって健康、生活の質、妊娠出産を脅かす疾患です。さまざまな研究が実施されてきましたが、最も頻度の高い病変である卵巣子宮内膜症についてはあまり基礎研究がなされていませんでした。卵巣子宮内膜症のモデル動物を用いた不妊症のメカニズム解明は今回の発表が世界で初めてであり、今後の子宮内膜症関連不妊の新たな治療法解明に貢献できるものです。

2. 研究成果

新たに卵巣子宮内膜症モデルマウスを確立し、これを用いて、卵巣子宮内膜症病変が過剰鉄による卵胞への酸化ストレスを引き起こし、最終的に妊孕性低下を招くという結果を得ました。

3. 今後の展開

今回作成したモデルを使用して鉄や酸化ストレスの影響を阻害するような薬剤を使用することにより、病態が改善するかどうかを検討中です。また、卵巣子宮内膜症モデルマウスを長期観察することにより卵巣癌を発症するかどうかを検討します。



4. 用語説明

*1 酸化ストレス

活性酸素やフリーラジカルの影響により DNA や脂質、タンパク質が酸化され、細胞機能に悪影響を及ぼすこと。

*2 卵胞

卵巣の中にあり、卵子と顆粒膜細胞、莢膜細胞からなる。増大しながら卵子を成熟させて排卵に至る。

*3 妊孕性

妊娠のしやすさの事。子宮内膜症によって妊孕性は低下する。

*4 子宮内膜症

月経によって剥がれた粘膜（子宮内膜）が卵管を通過して腹腔内に逆流し、そこで生着し発育したものを子宮内膜症と呼ぶ。月経困難の原因となり、不妊症、妊娠中の異常、卵巣癌、脂質異常症との関連が指摘されている。

*5 癒着

炎症などによって発生する線維組織により、通常は離れて存在する臓器と臓器が固着してしまうことを指す。

*6 月経困難

月経時の痛みが強いため、通常の仕事や生活が難しくなることを指す。

*7 4-HNE

4-hydroxy-2-nonenal。生体内で $\omega 6$ 系高度不飽和脂肪酸が酸化ストレスを受けて生成するアルデヒドで、脂質過酸化の指標である。

*8 8-OHdG

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine。deoxyguanosine (dG)の 8 位が ヒドロキシル化された構造を持つ DNA 酸化損傷マーカーである。

*9 FSH 受容体 (FSHR)

Follicle stimulating hormone receptor。卵胞刺激ホルモンの受容体である。FSH は下垂体から分泌され、FSHR を介して顆粒膜細胞に作用して卵胞発育を促す。

5. 発表雑誌

雑誌名：Redox Biology (9月15日)

論文タイトル：Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice

著者：Shotaro Hayashi^{a,b}, Tomoko Nakamura^b, Yashiro Motooka^a, Fumiya Ito^a, Li Jiang^a, Shinya Akatsuka^a, Akira Iwase^c, Hiroaki Kajiyama^b, Fumitaka Kikkawa^b, Shinya Toyokuni^{a,d,e}

所属：

a) Department of Pathology and Biological Responses, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-Ku, Nagoya, 466-8550, Japan

b) Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-Ku, Nagoya, 466-8550, Japan

c) Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University School of Medicine, 3-39-22, Showa-machi, Maebashi, 371-8511, Japan

d) Center for Low Temperature Plasma Sciences, Nagoya University, Furo-cho, Chikusa, Nagoya, 484-8601, Japan

e) Sydney Medical School, The University of Sydney, NSW, Australia

DOI : [10.1016/j.redox.2020.101726](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101726)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Re_Bi_200915en.pdf