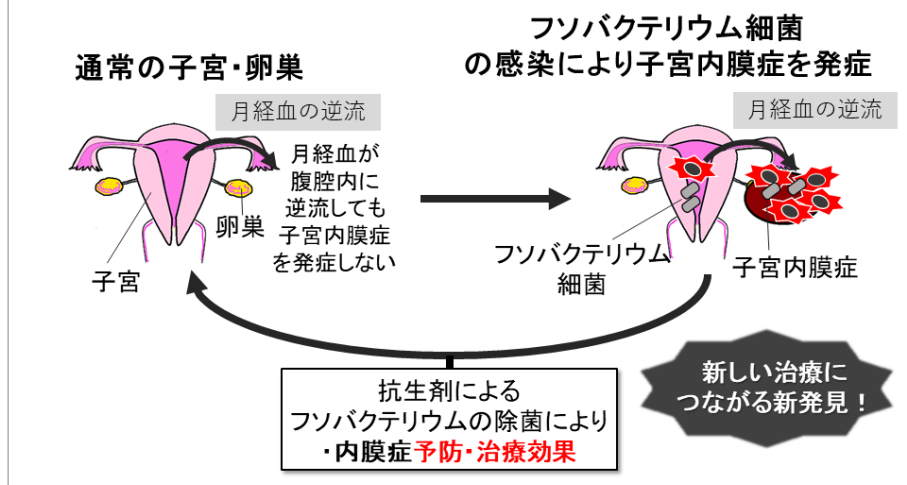


子宮内膜症は細菌感染が誘因となる

※子宮内膜症の原因はこれまで不明であった。



フソバクテリウム細菌感染は子宮内膜症の発症を誘導する — 子宮内膜症治療に新たな光！ —

名古屋大学大学院医学系研究科・腫瘍生物学分野の近藤豊(こんどう ゆたか)教授、名古屋大学医学部附属病院・産婦人科の村岡彩子(むらおか あやこ)助教(筆頭著者)、梶山広明(かじやま ひろあき)教授らの研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科・神経遺伝情報学分野の大野欽司(おおの きんじ)教授らとの共同研究により、子宮内膜症の発症を促す細菌フソバクテリウム(*Fusobacterium*)^{※1}を同定し、抗生剤治療が子宮内膜症の非ホルモン性新規治療薬となる可能性を発見しました。

子宮内膜症は、生殖年齢女性の約10%が罹患し、生涯に渡り骨盤痛、不妊症、癌化など様々な問題を引き起こす疾患です。とりわけ少子化への対応が喫緊の課題である現代において、子宮内膜症の克服は重要な課題のひとつです。子宮内膜症の機序は様々提唱されていますが、これまで明らかにされていませんでした。現在行われている治療法はホルモン剤内服や手術療法ですが、どちらの治療も薬剤の副作用や術後の高い再発率などが問題となっています。本研究では、世界で初めて子宮内膜症の発症メカニズムとして有力な機序のひとつを解明しました。

まず、子宮内膜症患者の子宮内膜に存在する線維芽細胞で高い発現を示すタンパク質トランスジェリン(transgelin (TAGLN))^{※2}に着目しました。TAGLNを発現する筋線維芽細胞は子宮内膜症の発症を促す性質を示すことを見つけました。驚いたことに子宮内膜症患者では、これまでほぼ無菌状態であると考えられていた子宮内膜において *Fusobacterium* という細菌が高頻度に存在していることを発見しました。*Fusobacterium* は口腔内の常在菌で、歯周炎の原因菌として知られていますが、*Fusobacterium* の感染により子宮内膜では TAGLN の発現が上昇することがわかりました。そこで子宮内膜症モデルマウスを作製し、*Fusobacterium* の感染実験を行った結果、子宮内膜症病変の形成が有意に促進し、また *Fusobacterium* に有効な抗生剤治療は内膜症病変の形成を抑制することがわかりました。

現在、子宮内膜症患者への抗生剤治療の有効性を検討するため、名古屋大学医学部附属病院 産婦人科で特定臨床研究を進めています。本研究は米科学誌「Science Translational Medicine」(2023年6月14日付(米国東部時間))に掲載されました(同掲載誌の表紙に採用されました)。

ポイント

- 子宮内膜症は、生殖年齢女性の約 10%が罹患し、生涯に渡り骨盤痛、不妊症、癌化など様々な問題を引き起こす疾患で、その疾患発症メカニズムは研究段階です。
- 子宮内膜症の治療法はホルモン剤内服や手術療法ですが、どちらの治療も薬剤の副作用や術後の高い再発率などが問題となっています。
- 少子化への対応が喫緊の課題である現代において、子宮内膜症の克服は重要な課題のひとつです。
- 本研究グループは子宮内膜症患者の子宮内膜線維芽細胞^{※3} で高い発現を示す一方で、正常な子宮内膜線維芽細胞では発現の低い TAGLN に着目しました。TAGLN は子宮内膜症の発症に重要な増殖、遊走、腹膜中皮細胞への接着を亢進させる筋線維芽細胞の性質を示すことを発見しました。
- TAGLN の発現誘導因子として TGF- β に着目し、子宮内膜微小環境内の細菌叢解析から子宮内膜症患者の子宮内に有意に発現の多い *Fusobacterium*を発見しました。この細菌は口腔内や腸管内にも存在し、大腸がんの悪性化に関与する菌体として知られています。
- 子宮内膜症モデルマウスに *Fusobacterium* を経腔および血行感染させ、子宮内膜症病変形成の増悪を確認しました。また抗生剤治療が病変の治療方法となりうることを発見しました。
- *Fusobacterium* が子宮内膜微小環境を変化させることで最終的に TAGLN 高発現の子宮内膜線維芽細胞を生み出すことが子宮内膜症の発症メカニズムの重要な要素であることを発見しました。
- 抗生剤治療が子宮内膜症患者にとって非ホルモン剤投薬治療としての新規治療戦略となる可能性を見出しました。

1. 背景

子宮内膜症は、生殖年齢女性の約 10%が罹患し、生涯に渡り骨盤痛、不妊症、癌化など様々な問題を引き起こす疾患で、研究段階においてその疾患発症メカニズムは月経血の逆流が一要素として考えられています。そのため、現時点での子宮内膜症の治療法はホルモン剤内服による偽閉経療法や手術療法での病巣切除ですが、どちらの治療も薬剤の副作用や術後の高い再発率などが問題となっています。また、どちらの治療法も妊娠に与える影響が大きく、妊娠希望の女性にとって安全に使用できる非ホルモン性の新規治療戦略が切望されています。そこで本研究では、子宮内膜症の発症メカニズムを解明し、妊娠希望の女性も使用可能な新規治療標的を見つけることを目的としました。

2. 研究成果

本研究で、正常な子宮内膜線維芽細胞と子宮内膜症病変部の線維芽細胞の遺伝子発現プロファイルを解析した結果、子宮内膜症病変部の線維芽細胞で TAGLN の発現が顕著に上昇していることがわかりました。また、TAGLN は子宮内膜症の発症に重要な増殖、遊走、腹膜中皮細胞への接着を亢進させる筋線維芽細胞の性質を示すことを発見しました。そこで、TAGLN の発現誘導因子として TGF- β に着目し、TGF- β 産生細胞として子宮内膜症患者の子宮内に有意に M2 マクロファージ^{※4} の浸潤があることを発見しました。さらに、マクロファージの浸潤量の差を説明するため、子宮内膜微小環境

内の細菌叢解析から子宮内膜症患者の子宮内に有意に発現の多い *Fusobacterium* を発見しました (図 1)。この細菌は口腔内や腸管内にも存在し、大腸がんの発症に関与する菌体として知られています。*Fusobacterium* が子宮内膜症病変形成に関与するかを調べるため、内膜症モデルマウスを用いて検証しました。マウスの子宮内に *Fusobacterium* を感染させると、病変形成の個数及び重量が増悪し (図 2)、さらに、感受性のある抗生剤で *Fusobacterium* を除菌すると病変形成が改善することがわかりました (図3、4)。

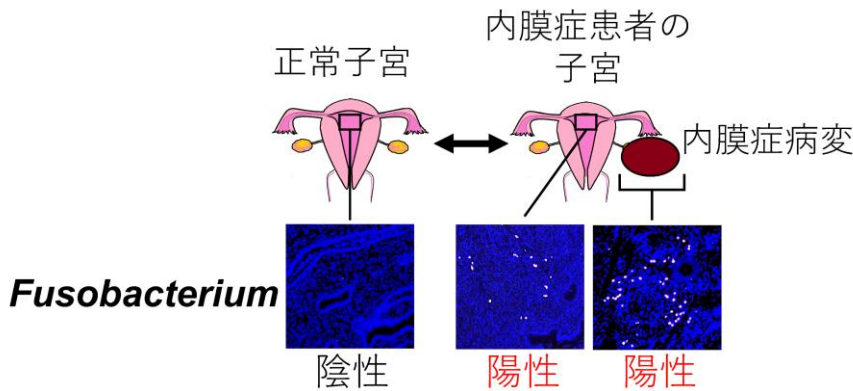


図1. 子宮内膜症の原因菌の発見

子宮内膜症モデルマウス

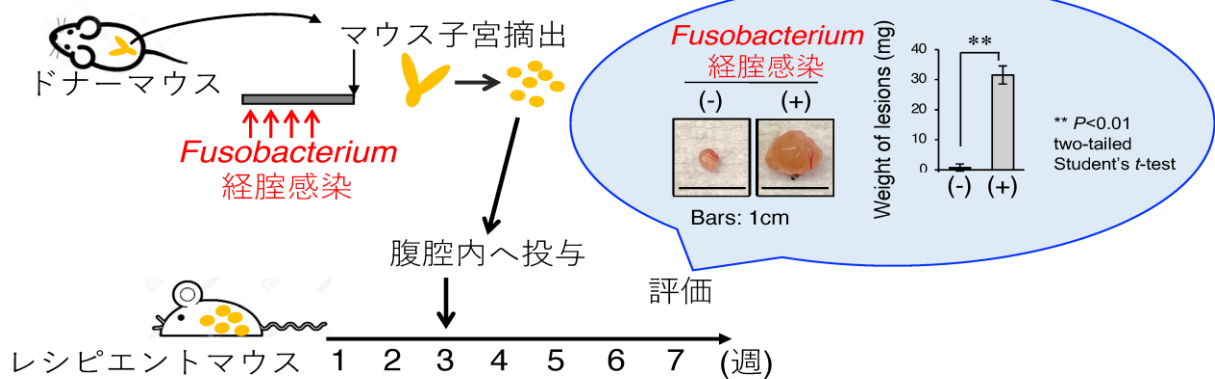


図2. 子宮内膜症モデルマウスで検証

子宮内膜症モデルマウス

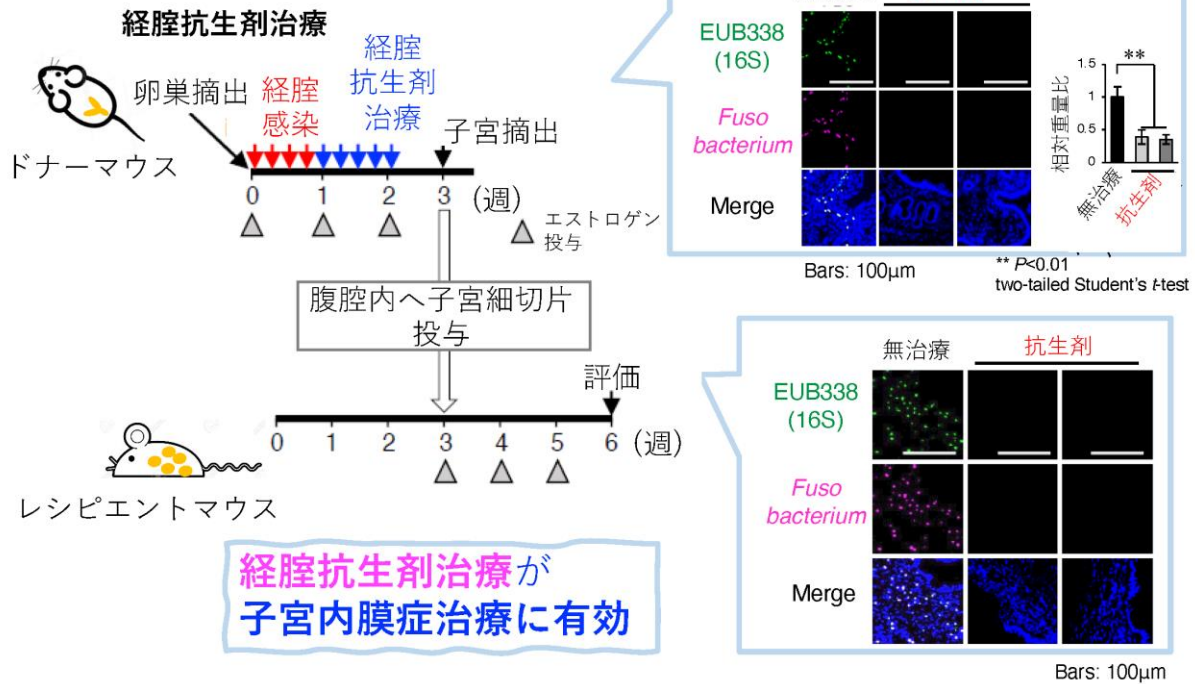


図3. 子宮内膜症モデルマウスを用いて抗生剤治療の有効性を検討

子宮内膜症モデルマウス

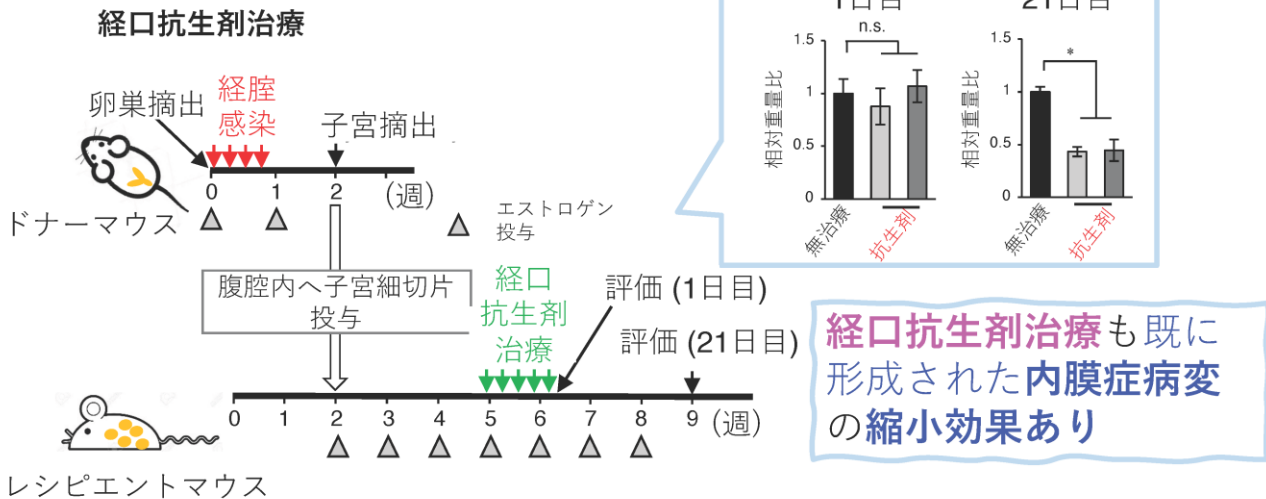


図4. 子宮内膜症モデルマウスを用いて抗生剤治療の有効性を検討

細胞実験でも *Fusobacterium* との共培養でマクロファージの形質転換が生じ、TGF- β を分泌する M2 マクロファージへの変化が確認されました。さらに分泌された TGF- β を含有する細胞上清を正常子宮内膜線維芽細胞に添加することで TAGLN 陽性の筋線維芽細胞への変化が確認できました。

加えて、*Fusobacterium* が子宮内膜微小環境を変化させることにより子宮内膜線維芽細胞が TAGLN 高発現の筋線維芽細胞へ変化し、それが子宮内膜症の発症メカニズムの一要素であることを発見しました。抗生剤治療は子宮内膜症患者にとって病態発症メカニズムに即した、非ホルモン性治療としての新規治療戦略となる可能性があります。

3. 今後の展開

本研究成果を受け、現在、子宮内膜症患者への抗生剤治療の有効性を検討するため、名古屋大学医学部附属病院 産婦人科で特定臨床研究を進めています。特に妊娠希望の女性にとって安全に使用できる非ホルモン性の新規治療薬としての効果が今後期待されます。

4. 用語説明

※1 フソバクテリウム(*Fusobacterium*)

口腔内では歯槽膿漏、腸管内では大腸癌の発症に関与することが示唆される細菌の一種。

※2 トランスジェリン(transgelin(TAGLN))

線維芽細胞が活性化され細胞収縮能や増殖能力を獲得した筋線維芽細胞のマーカー遺伝子。繊維状アクチンと結合して細胞収縮に寄与するタンパクである。

※3 子宮内膜線維芽細胞

子宮内膜を構成する細胞の一種で、子宮内膜病変部でもこの細胞が主体となり増殖していることから、子宮内膜症発症に関して鍵となる細胞と考えられる。

※4 マクロファージ

体内に侵入した細菌などの異物を貪食する(食べる)能力があり、自然免疫において重要な役割を担う細胞。

5. 発表雑誌

掲載誌名: Science Translational Medicine

論文タイトル: Phenotypic Transition of Endometrial Fibroblasts caused by *Fusobacterium* Infection facilitates the Development of Endometriosis

著者:

Ayako Muraoka^{1,2}, Miho Suzuki¹, Tomonari Hamaguchi³, Shinya Watanabe¹, Kenta Iijima¹, Yoshiteru Murofushi¹, Keiko Shinjo¹, Satoko Osuka², Yumi Hariyama⁴, Mikako Ito³, Kinji Ohno³, Tohru Kiyono⁵, Satoru Kyo⁶, Akira Iwase⁷, Fumitaka Kikkawa², Hiroaki Kajiyama², and Yutaka Kondo^{1,8}

所属:

¹Division of Cancer Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine; 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.

²Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine; 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.

³Division of Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine; 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan.

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, Toyota Kosei Hospital; 500-1, Ihohara, Zyosui-cho, Toyota 470-0396, Japan.

⁵Project for Prevention of HPV-related Cancer, Exploratory Oncology Research & Clinical Trial Center, National Cancer Center; Kashiwanoha 6-5-1, Kashiwa, 277-8577, Japan.

⁶Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University Faculty of Medicine; 89-1, Enya-Cho, Izumo 693-8501, Japan.

⁷Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University Graduate School of Medicine; 3-39-22 Showa-machi, Maebashi 371-8511, Japan.

⁸Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University; Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan.

DOI: 10.1126/scitranslmed.add1531

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_230615en.pdf

【特定臨床研究に関するお問い合わせ】

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学

准教授 大須賀智子(おおすか さとこ)

TEL:052-744-2261 FAX:052-744-2268

(参考) 本特定臨床研究の詳細情報(外部サイト)

<https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041210114>

=====

本研究成果は以下のとおり海外メディア等にて紹介されました。

【海外メディア等記事へのリンク※外部サイトへ接続】

・Washington Post

<https://www.washingtonpost.com/health/2023/06/14/endometriosis-fusobacterium-possible-links/>

•Nature

<https://www.nature.com/articles/d41586-023-01956-4>

•New Scientist

<https://www.newscientist.com/article/2378242-endometriosis-may-be-caused-by-bacterial>

•Stat

<https://www.statnews.com/2023/06/14/endometriosis-cause-bacteria-uterus/>