

機関番号：11301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591945

研究課題名 (和文) メタボリックシンドロームからみた子宮筋腫に対する新しい治療戦略

研究課題名 (英文) Uterine leiomyoma and metabolic syndrome - a new therapeutic strategy

研究代表者

武田 卓 (TAKEDA TAKASHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20301260

研究成果の概要 (和文)：メタボリックシンドローム (MS) で重要な役割をはたすアンジオテンシン・アルドステロンの筋腫細胞増殖機構を明らかにした。MS に抑制的に作用するアディポネクチンの筋腫細胞増殖抑制機構を明らかにした。植物性エストロゲンのジェニスタイン、ターメリック・ウコン中有効成分のクルクミンによる増殖抑制効果を検討し、PPAR $\gamma$  を介する抑制系を明らかにした。子宮筋腫動物実験系として、ヒト化マウスを用いたヒト子宮筋腫移植モデルマウスを開発した。

研究成果の概要 (英文)： We have shown that Ang II and aldosterone could potentiate the proliferation of leiomyoma cells. We have further shown that adiponectin, genistein and curcumin repressed the proliferation of leiomyoma cells. We have also established a novel xenograft model for uterine leiomyoma.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：産婦人科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮筋腫、メタボリックシンドローム、アンジオテンシン、アルドステロン、アディポネクチン、クルクミン、移植モデル

## 1. 研究開始当初の背景

子宮筋腫は多くの女性のQOLを著しく傷害するのにもかかわらずエストロゲン以外の増殖系解析はほとんど行われておらず、長期投与可能な薬物療法がない。

## 2. 研究の目的

子宮筋腫病態生理におけるメタボリックシンドロームとの共通性に注目し、これらをターゲットとした新しい治療法を開発する。

## 3. 研究の方法

(1) 子宮筋腫モデル細胞としてラット子宮筋腫由来細胞株であるELT-3細胞を用いた。

(2) 子宮筋腫患者より摘出した子宮筋腫を超免疫不全マウスであるNOGマウスに移植し、ヒト子宮筋腫移植モデルマウスを作製した。

(3) 細胞増殖をMTSアッセイ、cell countで評価した。

(4) アポトーシスをタネル染色、cleaved PARP抗体を用いたウエスタンブロットで評価した。

(5) 様々なシグナル伝達分子を特異的抗体を用いたウエスタンブロットや阻害剤で評価した。

## 4. 研究成果

(1) アンジオテンシン・アルドステロンによる子宮筋腫細胞増殖促進効果  
アルドステロンは、濃度依存性に細胞増殖促進効果を示し、この効果はスピロラクトンにより抑制された。スピロラクトンはアンジオテンシン刺激による細胞増殖も抑制し

た。アルドステロンはアンジオテンシン受容体の発現を促進した。これよりアルドステロンを介した子宮筋腫細胞における新しい細胞増殖シグナル伝達機構の存在が示唆され、アンジオテンシンとアルドステロンシグナルとの密接な相互作用が考えられた(図1)。

(2) アディポネクチンによる子宮筋腫細胞増殖抑制効果  
アディポネクチンは濃度依存性に細胞増殖抑制効果を示した。糖尿病・高脂血症・高血圧といったメタボリックシンドロームの構成疾患に低アディポネクチン血症が関連しているが、子宮筋腫患者での血中アディポネクチン濃度が低下していることが報告されていることより、子宮筋腫患者では血中アディポネクチン低下から子宮筋腫細胞増殖促進に作用する可能性が考えられた(図2)。

(3) ジェニスタインによるエストラジオール誘導性子宮筋腫増殖抑制効果  
ジェニスタインは濃度依存性にエストラジオールによる細胞増殖抑制効果を示した。ジェニスタインはPPAR $\gamma$ のリガンドとしてはたらきアポトーシスを誘導した。

(4) クルクミンによる子宮筋腫増殖抑制効果  
クルクミンは濃度依存性に細胞増殖抑制効果を示した。クルクミンはPPAR $\gamma$ のリガンドとしてはたらきアポトーシスを誘導した。以上(1)～(4)により子宮筋腫発症の病態生理におけるメタボリックシンドロームとの共通性がより強く示された。

(5) ヒト子宮筋腫移植モデルマウス開発  
移植後8週間にわたり子宮筋腫組織の組織学的構築が維持され、エストロゲンレセプター(ER)・プロゲステロンレセプター(PR)など

の子宮筋腫特異的な分子の発現が維持された (図3)。腫瘍生着でのエストロゲン依存性・腫瘍発育でのエストロゲン・プロゲステロン依存性が明らかになった。長期維持がこれまで困難であった子宮筋腫移植モデルが確立され、in vitro で効果が証明された各種薬剤の in vivo での効果検証が可能となった。

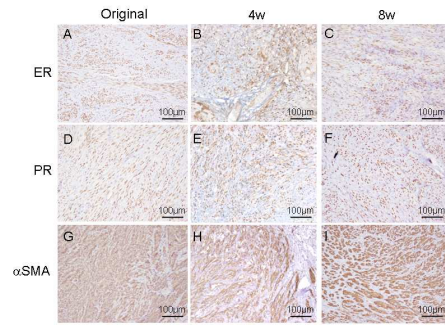


図 1

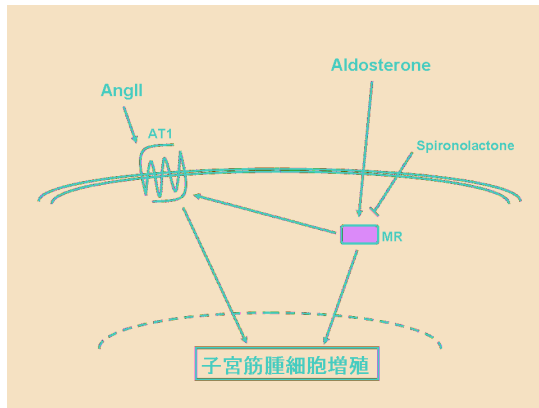


図 2

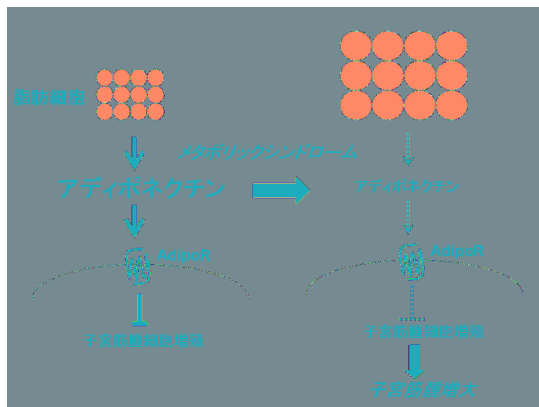


図 3

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

1. Establishment of a Novel Xenograft Model for Human Uterine Leiomyoma in Immunodeficient Mice Tsuiji K, Takeda T, Li B, Kondo A, Ito M, Yaegashi N. Tohoku J Exp Med.

2010;222(1):55-61. 査読あり

2. Inhibitory effect of curcumin on uterine leiomyoma cell proliferation.

Tsuiji K, Takeda T, Li B, Wakabayashi A, Kondo A, Kimura T, Yaegashi N.

Gynecol Endocrinol. 2010 Jul 30. [Epub ahead of print] 査読あり

3. Antiproliferative effect of adiponectin on rat uterine leiomyoma ELT-3 cells.

Wakabayashi A, Takeda T, Tsuiji K, Li B, Sakata M, Morishige KI, Yaegashi N, Kimura T.

Gynecol Endocrinol. 2010 May 26. [Epub ahead of print] 査読あり

4. Aldosterone stimulates the proliferation of uterine leiomyoma

Isoe A, Takeda T, Wakabayashi A, Tsuiji K, Li B, Sakata M, Yaegashi N, Kimura T.

Gynecol Endocrinol. 2010;26(5):372-7.

査読あり

5. Repressive effect of the phytoestrogen genistein on estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation Miyake A, Takeda T, 他 8 人中 2 番目

Gynecol Endocrinol. 2009; 25(6): 403-409  
査読あり

6. Elevated level of plasma vascular endothelial growth factor after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for leiomyomata.

Takeda T, 他 6 人中 1 番目 Gynecol Endocrinol. 2008;24(12):724-6. 査読あり

7. Successful management of a leiomyomatosis peritonealis disseminata with aromatase inhibitor Takeda T, Masuhara K, Kamiura S

Obstetrics & Gynecology 112(2 Pt 2):491-493, 2008 査読あり

[学会発表] (計 1 2 件)

1. 特別講演「メタボリックシンドロームからみた子宮筋腫に対する新しい治療戦略」武田卓 日本産科婦人科学会岩手地方部会学術講演会 2011. 1. 15 (盛岡)

2. <招待講演> 「子宮筋腫モデル開発にむけて」

武田卓 東北大学・実験動物中央研究所組織的連携 第 1 回シンポジウム 2009. 11. 16 (仙台)

3. 若林敦子、武田卓、三宅麻子、磯部晶、石田絵美、西本文人、森重健一郎、坂田正博、木村 正「アディポネクチンは子宮筋腫細胞増殖を抑制する」第 61 回日本産科婦人科学会 2009. 4. 3 (京都)

4. 武田卓、坂田正博、三宅麻子、磯部晶、西本文人、太田行信、森重健一郎、上浦祥司、木村正「メタボリックシンドロームは子宮筋腫発症の危険因子か？」第 60 回日本産科婦人科学会 2008. 4. 12 (横浜)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

1. 名称: 「ヒト子宮筋腫モデル動物の作製方法」

発明者: 武田卓

権利者: 東北大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-297958

出願年月日: 2009. 12. 25

国内外の別: 国内

2. 名称: 「子宮筋腫細胞増殖抑制剤及びこれを含む子宮筋腫の予防又は治療薬」

発明者: 武田卓

権利者: 同上

種類: 特許

番号: PCT/JP2008/072571

出願年月日: 2009. 12. 11

国内外の別: 国際

[その他]

ホームページ等

<http://www.ob-gy.med.tohoku.ac.jp/laboratory/t-takeda.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田卓 (TAKEDA TAKASHI)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 20301260