

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18167

研究課題名（和文）合成レチノイドは新たな子宮内膜症治療薬として有効か

研究課題名（英文）Are synthetic retinoids effective as a new treatment for endometriosis?

研究代表者

東 幸弘 (AZUMA, Yukihiro)

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：50815579

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：培養子宮内膜症間質細胞を用いた実験により、子宮内膜症間質細胞には α 型、β 型および γ 型のレチノイン酸受容体（RAR）がそれぞれ発現していることを明らかにした。すべての受容体に結合する all-trans retinoic acid (ATRA) を培養子宮内膜症間質細胞に添加した結果、細胞増殖の抑制がみられた。さらに、α 型、β 型および γ 型の RAR に選択的に結合するアゴニストを用いて検討したところ、γ 型 RAR 選択性アゴニストのみが細胞増殖抑制効果を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症は月経困難症や不妊症の原因となり、社会に及ぼす影響が大きい疾患である。ホルモン製剤を治療の第一選択とするが、その治療効果には限界があり、新規薬剤の開発が待たれる。本研究では子宮内膜症間質細胞における RAR の発現状況を初めて明らかにし、ATRA および γ 型 RAR 選択性アゴニストが培養子宮内膜症間質細胞の増殖抑制効果を示すことを確認した。これらの結果から、レチノイドは子宮内膜症の新規治療薬としての可能性を有することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Experiments using cultured endometriotic stromal cells revealed that endometriotic stromal cells express alpha-, beta-, and gamma-type retinoic acid receptors (RAR). Cell proliferation was inhibited when all-trans retinoic acid (ATRA), which binds to all receptors, was added to the cultured endometriotic stromal cells. Further experiments with the agonists that selectively bind to alpha, beta, and gamma-type RAR showed that only the gamma-type RAR selective agonist inhibited cell proliferation.

研究分野：医学

キーワード：子宮内膜症 子宮内膜症間質細胞 レチノイン酸 レチノイド レチノイン酸受容体 細胞増殖抑制 子宮内膜症治療薬

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は生殖可能年齢女性の約 10%に発症し、月経困難症や不妊症の原因となる。子宮内膜症の発生機序には、月経血の腹腔への逆流により骨盤内に播種する説や、骨盤腹膜より子宮内膜様組織に化生するが提唱されているものの、Pathogenesis の詳細ははまだ解明されていない。子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患であるために、低エストロゲン状態誘導を目的としたホルモン製剤を治療の第一選択とする。しかし、その治療効果には限界があり、新規薬剤の開発が待たれる。レチノイドは、免疫調節作用、抗炎症作用、アポトーシス誘導作用、組織形成抑制作用などを担うことが知られており、子宮内膜症病巣組織中で著しい低下が認められることから、進行性を有する本疾患との関連が示唆される(文献)。これらの背景から、レチノイドの病巣組織形成抑制作用に着目し、本研究計画を立案した。

2. 研究の目的

本研究は、レチノイドの細胞増殖抑制作用に着目し、子宮内膜症治療薬への応用展開の可能性を検証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)培養子宮内膜症間質細胞におけるレチノイン酸受容体(RAR)の発現状況を RT-PCR で検証する。

(2)予備研究により選別した合成レチノイドを子宮内膜症細胞モデルに添加し、細胞増殖へ及ぼす影響をWST-8細胞増殖アッセイで濃度別に検証する。

4. 研究成果

(1) 培養子宮内膜症間質細胞において、 α 型、 β 型および γ 型の RAR がそれぞれ発現していることを RT-PCR により初めて確認した(図1)。

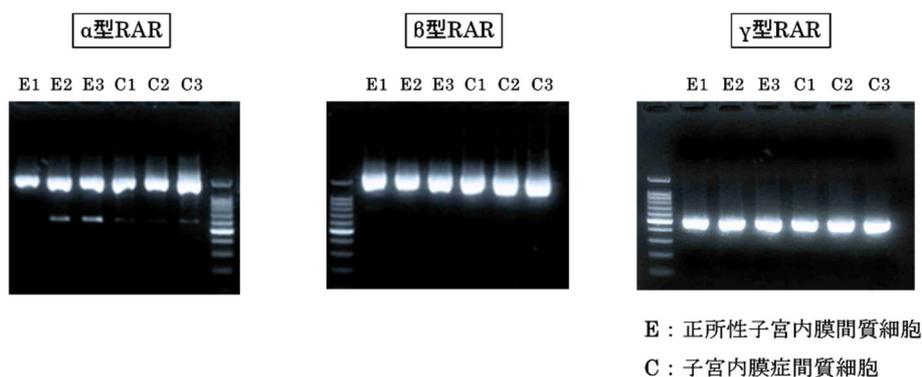


図1 子宮内膜間質細胞におけるRAR発現

(2)受容体の発現結果より予備研究により選別した合成レチノイドの検証を中止し、all-trans retinoic acid (ATRA)が細胞増殖へ与える影響を検証した。培養子宮内膜症間質細胞に ATRA を添加し 24 時間後に WST-8 細胞増殖アッセイを行った結果、0.5 μ M および 2.5 μ M のいずれの濃度においても細胞増殖抑制効果がみられた (図 2)。

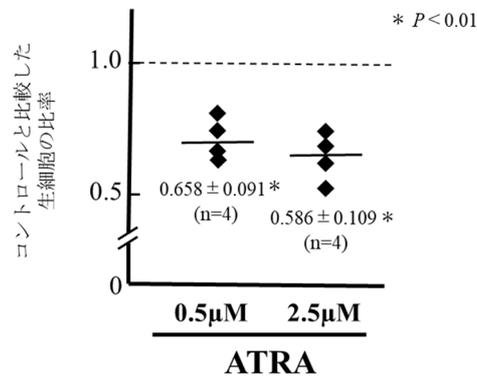


図2 培養子宮内膜症間質細胞におけるATRAの効果

(3) α 型、 β 型および γ 型 RAR のそれぞれに対する選択性アゴニストを用いて(2)と同様の検討を行ったところ、 α 型および β 型 RAR 選択性アゴニストは細胞増殖に影響を与えなかったが、 γ 型 RAR 選択性アゴニストは有意に細胞増殖を抑制した (0.5 および 2.5 μ M で検証し、いずれも効果を示した) (図 3)。

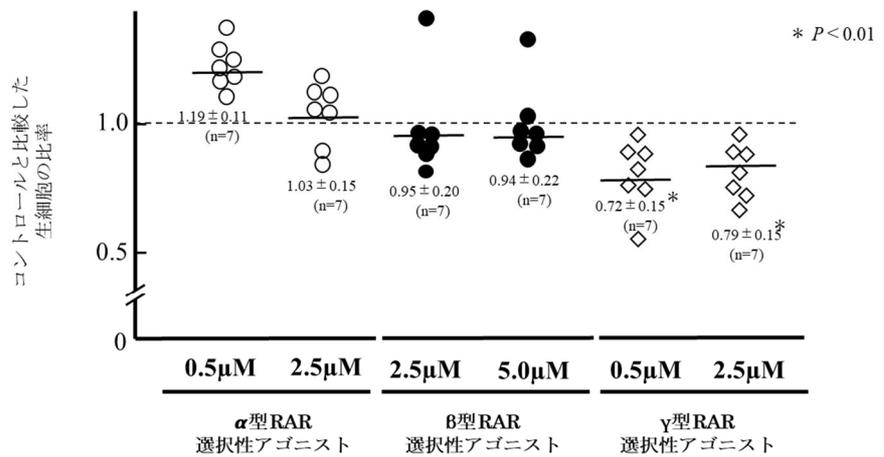


図3 培養子宮内膜症間質細胞における合成レチノイドの効果

< 引用文献 >

Pavone ME et al. Endometriosis expresses a molecular pattern consistent with decreased retinoid metabolism and action. Hum Reprod. 2011;26(8):2157-64.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 東 幸弘、長田広樹、和田郁美、中曽崇也、池淵 愛、森山真亜子、山根恵美子、佐藤絵理、谷口文紀、原田 省
2. 発表標題 子宮内膜症細胞モデルにおける合成レチノイドの細胞増殖抑制効果
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masao Izawa, Yukihiro Azuma, Taniguchi Fuminori, Tasuku Harada
2. 発表標題 Molecular background of retinoic acid receptor expression in endometriotic cells
3. 学会等名 9th ASIAN CONGRESS ON ENDOMETRIOSIS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukihiro Azuma, Fuminori Taniguchi, Hiroki Nagata, Ikumi Wada, Takaya Nakaso, Ai Ikebuchi, Maako Moriyama, Emiko Yamane, Kei Nagira, Eri Sato, Tasuku Harada
2. 発表標題 Molecular background of retinoic acid receptor expression in the endometriotic cells
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------