

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 10 日現在

機関番号：15101  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21592098  
 研究課題名（和文）薬用ハーブパルテノライドによる子宮内膜症細胞増殖抑制に関する基礎研究  
 研究課題名（英文）Inhibition of cell proliferation of human endometriotic cells by parthenolide  
 研究代表者  
 谷口 文紀（TANIGUCHI FUMINORI）  
 鳥取大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号：40322218

## 研究成果の概要（和文）：

新規 NFκB 阻害剤による新しい子宮内膜症治療法への可能性を探索した。卵巣チョコレート嚢胞壁から得た間質細胞系を用いた。(1)アピゲニンが子宮内膜症細胞の増殖とプロスタグランジン(PGE2)産生を抑制した、(2)パルテノライドが IL-8 と COX-2 発現を抑制し、PGE2 濃度を低下させた。TNFα誘導性の細胞増殖能を低下させ、NFκB 経路阻害によることを示した。マウスモデルにて、パルテノライド投与が子宮内膜症病変を減少させることを確認した。

## 研究成果の概要（英文）：

The aim of this study was to investigate the usefulness of apigenin (flavonoid) and parthenolide (plant feverfew) as a possible therapeutic agent for endometriosis. (1) Apigenin suppressed mitogenic activity and PGE2 synthesis in endometriotic stromal cells (ESCs). (2) With parthenolide pretreatment, TNFα-induced IL-8 expression were repressed in ESCs. TNFα-induced COX-2 expression and PGE2 synthesis were also inhibited. Parthenolide suppressed ESCs proliferation by inhibition of NFκB pathway, Using the murine endometriosis model, administrating parthenolide significantly reduced the endometriotic lesions.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

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：薬用ハーブ, 子宮内膜症, パルテノライド, エストロゲン

1. 研究開始当初の背景  
 子宮内膜症の罹患率増加は、少子晩婚化など

のライフスタイルの変化に関連することから社会的関心も高い。薬用ハーブの効能ある

いは植物性エストロゲンを含む栄養補助食品の過剰摂取とエストロゲン依存性疾患との関連が注目されている。子宮内膜症細胞の生物学的特徴を探求し、薬用ハーブによる治療の可能性を検討する。

## 2. 研究の目的

欧米で疼痛緩和に用いられる薬用ハーブの成分であるパルテノライドが、NFκB の作用を阻害することにより抗炎症作用を有することが知られている。本研究では、NFκB 経路に主眼を置き、子宮内膜症細胞の増殖抑制メカニズムを解明することで天然型 NFκB 阻害剤を用いた新しい子宮内膜症治療法への応用の可能性を探索する。

## 3. 研究の方法

(1)手術で摘出した卵巣チョコレート嚢胞壁から分離培養した子宮内膜症間質細胞系と  
(2)マウス子宮内膜症モデルを用いた。  
遺伝子発現は real time RT-PCR 法で検討し、プロスタグランジン濃度と蛋白発現は ELISA で測定した。細胞内シグナル伝達に関しては Western blot 法で検討した。

## 4. 研究成果

(1) 植物性フラボノイドの一つであるアピゲニンが NFκB 経路を介して子宮内膜症間質細胞の増殖とプロスタグランジン E2 産生を抑制すること、(2)パルテノライド添加により、子宮内膜症間質細胞由来の IL-8 遺伝子ならびに COX-2 遺伝子発現を抑制することを確認した。さらに、パルテノライド添加は、TNFα添加により産生促進される IL-8 蛋白ならびにプロスタグランジン E2 濃度を低下させた。(3) パルテノライドは TNFα誘導性の細胞増殖能も低下させた。これらの抑制効果は、主に NFκB 経路の阻害によることを明らかにした。マウス子宮内膜症モデルにおいて、4 週間のパルテノライドの投与により、子宮内膜症病変の個数と重量が減少することを確認した。これらの成績により、アピゲニンとパルテノライドは副作用の無い新規薬剤として期待できる。

## 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 8 件)

- (1) Suou K, Taniguchi F, Harada T et al.

Apigenin inhibits tumor necrosis factor α-induced cell proliferation and prostaglandin E2 synthesis by inactivating NFκB in endometriotic stromal cells. 査読

有

Fertility and Sterility 2011, 95 (4) 1518-1521

- (2) Taniguchi F, Iwabe T, Harada T, et al

Apoptosis and endometriosis  
Frontier and Bioscience 2011, 1(3) 648-662.

査読有

- (3) Izawa M, Taniguchi F, Harada T, et al.

Demethylation of a nonpromotor cytosine-phosphate-guanine island in the aromatase gene may cause the aberrant upregulation in endometriotic tissues.

Fertility and Sterility 2011, 95, 33-39. 査読

有

- (4) Takenaka Y, Taniguchi F, Terakawa N, Harada T et al.

Lipopolysaccharide promoted proliferation and invasion of endometriotic stromal cells via induction of cyclooxygenase-2 expression. 2010, 93(1): 325-327. 査読有

- (5) Watanabe A, Taniguchi F, Terakawa N, Harada T, et al.

The role of survivin in the resistance of endometriotic stromal cells to drug-induced apoptosis. Hum Reprod. 2009 24(12): 3172-3179. 査読有

- (6) Taniguchi F, Harada T, Terakawa N, et al.

TAK1 activation for cytokine synthesis and proliferation of endometriotic cells. 2009, Mol Cell Endocrinol. 307(1-2): 196-204. 査読有

- (7) Miyamoto A, Taniguchi F, Harada T, et al.

TNF alpha gene silencing reduced lipopolysaccharide-promoted proliferation of endometriotic stromal cells. Am J Reprod Immunol. 2009 61(4): 277-285. 査読有

- (8) Tagashira Y, Taniguchi F, Harada T et al.

Interleukin-10 attenuates TNF-alpha-induced interleukin-6

production in endometriotic stromal cells.

Fertil Steril. 2009; 91: 2185-2192. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- (1) 高井絵理、谷口文紀、原田 省 他  
薬用ハーブによる子宮内膜症間質細胞の増殖  
および PGE2 産生抑制 第 56 回日本生殖医学  
会学術講演会(横浜市)2011.12.9
- (2) 谷口文紀、出浦伊万里、岩部富夫、原田  
省 他 ジェノゲストによる子宮内膜症間質細胞  
の増殖抑制作用とその機序 第 55 回日本生殖  
医学会学術講演会(徳島市) 2011.11.11
- (3) Taniguchi F, Terakawa N, Harada T et al.  
TNF $\alpha$  is a potent mediator of regulating IAP  
expression in endometriotic cells. 67th Annual  
Meeting of American Society for Reproductive  
Medicine(Orlando, USA) 2011.10.18
- (4) 東 幸弘、谷口文紀、原田 省 他  
子宮内膜症細胞におけるエストロゲン受容体  $\alpha$   
の発現解析 第 63 回日本産科婦人科学会学術  
講演会(大阪市 2011.8.30)
- (5) 上垣 崇、谷口文紀、岩部富夫、原田 省  
他 正所性子宮内膜および子宮内膜症組織に  
おける IAP ファミリー発現の差異 第 63 回日本  
産科婦人科学会学術講演会(大阪市)  
2011.8.30
- (6) Taniguchi F, Harada T et al. Aberrant  
expression of IAP family in endometriotic cells  
may cause resistance to apoptosis. 93th Annual  
Meeting of Endocrine Society(Boston, USA)  
2011.7.7
- (7) Taniguchi F, Harada T et al. The mechanism  
of resistance to apoptosis in endometriosis. The  
First Asian Conference on Endometriosis  
(Shanghai, China) 2010.10.16
- (8) 谷口文紀、出浦伊万里、岩部富夫、原田  
省 他 子宮内膜症細胞のアポトーシス抵抗性  
における Survivin の関与 第 62 回日本産科婦

人科学会学術講演会(東京都) 2010.4.24

(9) 周防加奈、谷口文紀、出浦伊万里、岩部富  
夫、原田 省 他 Apigenin による子宮内膜症  
間質細胞の増殖および PGE2 産生の抑制 第  
62 回日本産科婦人科学会学術講演会(東京  
都) 2010.4.24

(10)Taniguchi F, Iwabe T, Harada T et al.

Apigenin inhibits TNF $\alpha$ -induced cell  
proliferation in endometriotic stromal cells.  
65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Societh for  
Reproductive Medicine. (Atlanta, USA) 2009.  
10.18

(11)Watanabe A, Taniguchi F, Harada T et al.

Possible involvement of survivin in resistance to  
drug-induced apoptosis of endometriotic stromal  
cells. 65<sup>th</sup> Annual Meeting of American Societh  
for Reproductive Medicine. (Atlanta, USA) 2009.  
10.18

(12) 原田 省、谷口文紀、岩部富夫 他 子宮  
内膜症細胞のアロマターゼ発現には DNA のメ  
チル化が関与する 第 61 回日本産科婦人科学  
会学術講演会(京都市) 2009.4.4

(13) 渡邊彩子、谷口文紀、岩部富夫、原田 省  
他 パスウェイ特異的アレインを用いた子宮内膜  
症細胞のアポトーシス抵抗性の解明 第 61 回  
日本産科婦人科学会学術講演会(京都市)  
2009.4.4

(14) 竹中泰子、谷口文紀、原田 省 他 LPS  
による子宮内膜症細胞の PGE2 産生誘導と細  
胞増殖および浸潤作用 第 61 回日本産科婦人  
科学会学術講演会(京都市)2009.4.4

(15) 谷口文紀、岩部富夫、原田 省 他 子宮  
内膜症細胞の増殖におけるシグナル分子  
TAK1 の役割 第 61 回日本産科婦人科学会学  
術講演会(京都市)2009.4.4

[その他]

6. 研究組織  
(1) 研究代表者

谷口 文紀 (TANIGUCHI FUMINORI)  
鳥取大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：40322218

(2) 研究分担者

原田 省 (HARADA TASUKU)  
鳥取大学・医学部・教授  
研究者番号：40218649

岩部 富夫 (IWABE TOMIO)  
鳥取大学・医学部・准教授  
研究者番号：10284001

出浦伊万里 (DEURA IMARI)  
鳥取大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50464293