

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462479

研究課題名(和文) ストレスが子宮内膜症の免疫系ならびに病態進展に与える影響についての検討

研究課題名(英文) The effect of stress on immune system and the progression of endometriosis.

研究代表者

吉野 修 (YOSHINO, OSAMU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：00466757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症は炎症性疾患であり、マクロファージが炎症に関与している。ヒト腹腔内マクロファージを用いたin vitroの検討で、ニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の活性化は炎症性サイトカインの産生を抑制した。子宮内膜症マウスモデルを用いた検討でもnAChRの活性化は病変の縮小を誘導した。AChは副交感神経刺激である。子宮内膜症患者では交感神経が活性化しているという仮説の下、各種検討を行ったところ、子宮内膜症患者では血中ノルアドレナリン高値の傾向および、不安特性が高いことが判明した。

研究成果の概要(英文)：Endometriosis is known as an inflammatory disease, and macrophages are involved in inflammation. Using human peritoneal macrophages, activation of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) led to suppress of inflammatory cytokines in macrophages in vitro. A mouse endometriosis model exhibited the effect of activation of nAChR on suppression of endometriotic lesions. As Ach is known to be a transmitter of parasympathetic nerves, we hypothesized that in endometriosis patients, sympathetic nerves could be activated compared to parasympathetic nerves. We evaluated the condition of sympathetic/parasympathetic nerves in patients, and found the trend that serum concentration of noradrenaline, and the trait anxiety is higher in endometriosis patients rather than in non-endometriosis patients.

研究分野：生殖免疫

キーワード：子宮内膜症 ストレス

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は、病理学的には良性疾患であるが疼痛や不妊の原因となること、また卵巣癌の発生源母地になることから、女性の健康を著しく損なう疾患として注目されている。また、女性ホルモンであるエストロゲンは本疾患の増悪因子であることが知られている。そのため、生殖年齢女性に好発する疾患であり、罹患率は生殖年齢女性の10%と言われ、女性のライフスタイル向上のためには、是非とも制御すべき疾患と言える。子宮内膜症は骨盤内における「慢性炎症性疾患」として捉えられおり、申請者は炎症の制御が子宮内膜症の治療に繋がることを示してきた。しかし、炎症の発症機転について、そのメカニズムは未だ不明である。これまで、子宮内膜症を「ホルモン依存性疾患」として捉えることで、女性ホルモンの制御が炎症制御に繋がるという概念の下、GnRH アナログ療法やピル等によるホルモン療法が主体であった。しかし、本疾患は生殖年齢女性に好発し、不妊症を合併することが多い。ホルモン療法は排卵を抑制することから、子宮内膜症治療と不妊治療は同時には成り立つことができない。そこで従来のホルモン療法とは違った視点から子宮内膜症を捉える必要がある。

2. 研究の目的

喫煙者では子宮内膜症の発症率が低下するという複数の疫学調査がある。我々は、タバコに含まれるニコチンが抗炎症性作用を有することに注目した。また、ニコチンは副交感神経刺激により炎症を抑制するという緒家の報告に基づき、炎症性疾患である子宮内膜症の病態に関して、交感神経が活性化していることにより、慢性炎症状態が誘導されているとの仮説を立て、子宮内膜症患者における交感神経状態に関して検討を行った。

3. 研究の方法

以下の実験は富山大学倫理委員会の承認下に、実験を行った。

- ヒト腹腔内マクロファージを手術中に採取し、実験に供した。
- 子宮内膜症マウスモデル 同種マウスの子宮内膜をドナーマウスに投与する系を用いた。同モデルにニコチンや $\alpha 7$ ニコチン性 Ach 受容体 ($\alpha 7$ nAChR) agonist およびその阻害剤を投与した。

c. 子宮内膜症患者(N=11)および非子宮内膜症患者(N=12)に対して以下の検討を行った。

精神神経状態および月経痛に関して：

アンケートによる精神神経状態（不安状態のテスト STAI テスト・抑うつ状態のテスト K6）および月経痛の評価（visual analogue scale VAS）による評価を行った。

自律神経の評価方法として ホルター型心電図による自律神経状態の評価および 血液検査による自律神経状態の評価を行った

4. 研究成果

ヒト腹腔内マクロファージを用いて、LPS 添加により誘導される IL-1 発現は、ニコチン、ニコチン性受容体 $\alpha 7$ agonist 刺激、および副交感神経刺激であるアセチルコリンにより有意に減少することを認めている。また、子宮内膜症マウスモデルにニコチン、 $\alpha 7$ nAChR agonist、副交感刺激薬である 2-DG を投与することで、有意に子宮内膜症様病変が縮小することを認めた。特に、同縮小効果は $\alpha 7$ nAChR antagonist 投与によりキャンセルされたことから、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体を介しての作用であることが示唆された。また、病変誘導早期の時点でのマウス腹腔内血球系の IL-1 mRNA 発現は $\alpha 7$ nAChR agonist により減少し、同受容体アンタゴニスト同時添加によりキャンセルされた。子宮内膜症は慢性炎症性疾患であり、その炎症の機転として、腹腔内のマクロファージから分泌される炎症性サイトカイン、特に IL-1 が子宮内膜症病変に作用し、更なる炎症を誘導すると考えられた。

子宮内膜症患者では、不安状態の指標となる STAI テストのうち、特性不安が非子宮内膜症患者に比べて高値を示すことを認めた（図1、 $P < 0.05$ ）

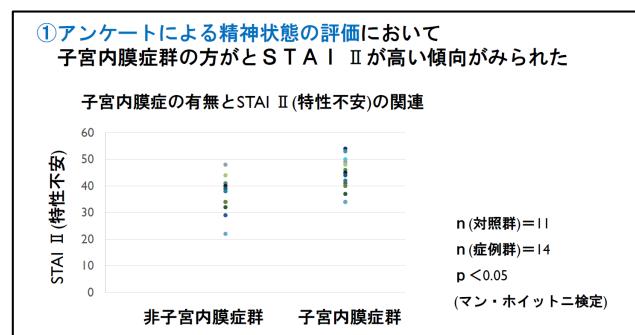


図1

また、子宮内膜症の有無に関わらず、全症例では STAI テストと血中のノルアドレナリンには正の相関を認めた。(P<0.05 データは示さず)。そこで、子宮内膜症患者と非子宮内膜症患者でのノルアドレナリン濃度を検討したところ、子宮内膜症群でノルアドレナリンが上昇している傾向を認めた(図2・P>0.05)。

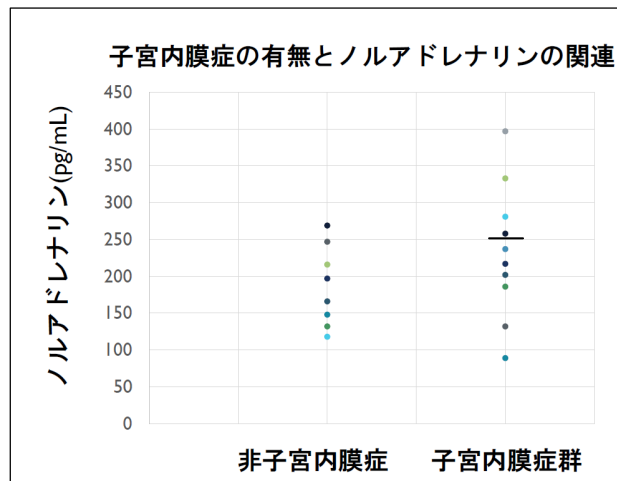


図2

自律神経系の評価として、ホルター心電図を用い、r波間隔を解析することにより得られるHF(副交感神経指標)およびLH/HF(交感神経指標)の子宮内膜症の有無での検討を行った。両群間でHF,およびLH/HF比に有意な差は見られなかった。

本研究を通して、ヒト腹腔内マクロファージおよび子宮内膜症マウスモデルを用いてニコチンや7nAChR agonist 刺激が、腹腔内の炎症を抑制することで、炎症性疾患である子宮内膜症の新たな治療薬になり得る可能性を示した。また、子宮内膜症患者では交感神経が活性化しているという仮説の基、ヒト子宮内膜症患者における自律神経状態および精神状態に関して検討を行った。今回の検討で、子宮内膜症患者では、非子宮内膜症患者と比べて、特性不安すなわち元々、不安的要素が強い傾向にあることを認めた。このことから、子宮内膜症の治療の1つとして認知行動療法などの不安に対する対応が有用である可能性が示された。また、全体の傾向として特性不安と血中のノルアドレナリンには正の相関がみられたことから、子宮内膜症患者ではノルアドレナリンを指標とした交感神経が優位な状況であることが示唆された。

子宮内膜症は慢性炎症性疾患であり、その炎症の機転として、腹腔内のマクロファージから分泌される炎症性サイトカイン、特にIL-1 が子宮内

膜症病変に作用し、更なる炎症を誘導すると考えられている。これまで、ノルアドレナリン刺激が、腹腔内マクロファージに作用し、IL-1 産生亢進に働くことを見出している。今回の検討で交感神経優位な状況が子宮内膜症の病態に関与している可能性を示すことができた。

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 4件)

1. Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Iwase A, Ono Y, Nakamura T, Harada M, Nakashima A, Shima T, Ushijima A, Osuga Y, Chang RJ, Shimasaki S, Saito S. PAI-1 in granulosa cells is suppressed directly by statin and indirectly by suppressing Immunol. 2017 Mar 24.

2. Yamada-Nomoto K, Yoshino O, Akiyama I, Ushijima A, Ono Y, Shima T, Nakashima A, Hayashi S, Kadowaki M, Osuga Y, Saito S. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist inhibits the development of endometriosis by regulating inflammation. Am J Reprod Immunol. 2016 Dec;76(6):491-498.

3. Takahashi N, Yoshino O, Hiraike O, Maeda E, Nakamura M, Horii M, Harada M, Koga K, Saito S, Fujii T, Osuga Y. The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI. Springerplus. 2016 Nov 3;5(1):1907.

4. Takahashi N, Yoshino O, Maeda E, Naganawa S, Harada M, Koga K, Hiraike O, Nakamura M, Tabuchi T, Horii M, Saito S, Fujii T, Osuga Y. Usefulness of T2 star-weighted imaging in ovarian cysts and tumors. J Obstet Gynaecol Res. 2016 Oct;42(10):1336-1342.

[学会発表](計 2件)

吉野 修, 小野洋輔, 齋藤 滋 子宮内膜症におけるニコチン性 7 受容体発現とその作用に関する検討, 第 69 回日本産婦人科学会学術総会, 2017 年 4 月 14 日、広島

吉野 修, 小野洋輔, 齋藤 滋 子宮内膜症病巣における SIP システムとその作用についての検討, 第 31 回日本生殖免疫学会総会・学術集会, 2016 年 12 月 2 日、神戸

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉野 修(YOSHINO, OSAMU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号: 00466757