

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 高岡 宰

主論文 1編

Daidzein-rich isoflavone aglycones inhibit cell growth and inflammation in endometriosis.

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 181; 125-132, 2018

## 審査結果の要旨

子宮内膜症は、子宮内膜類似組織が子宮腔外に生着し進展する疾患で、性成熟期女性の5~10%が罹患する。子宮内膜症病巣局所ではエストロゲンレセプター(ER) $\beta$ がER $\alpha$ よりも高発現する。エストロゲンはサイトカインを誘発し、インターロイキン(IL)-6, IL-8, COX-2およびPGE<sub>2</sub>などの炎症性サイトカインはエストロゲン合成を促進するとともに病巣の進展・維持を助長する。これらのことから、子宮内膜症はエストロゲン依存性炎症性疾患であると考えられている。子宮内膜症治療薬にはGnRHアゴニスト、低用量エストロゲン・プロゲスチン、ジェノゲストなどがあるが、これらは排卵を抑制することからただちに妊娠を希望する女性には使用できない。したがって、性成熟期の子宮内膜症患者に対して新しい作用機序による副作用の少ない治療薬が望まれている。イソフラボンは弱いエストロゲン作用を持つ植物由来の非ステロイド系天然化合物である。イソフラボンはエストロゲンと構造が類似しているためERと結合しエストロゲン様作用を発揮するが、子宮内膜症に対しての効果の詳細は明らかにされていない。そこで申請者は、子宮内膜症に対するダイゼイン含有アグリコン型イソフラボン(daidzein-rich isoflavone aglycones; DRIAs)の効果を検討した。

まず、子宮内膜症性嚢胞から分離した子宮内膜症間質細胞(OESCs)と正常子宮内膜間質細胞(NESCs)に、DRIAs, DRIAsを構成する各アグリコン型イソフラボン(ダイゼイン, ゲニステイン, グリシテイン), またはDRIAsの前駆物質グリコシド型イソフラボンであるイソフラボン40(Iso-40)を添加して培養した。その結果、DRIAsは濃度依存性にOESCsの増殖を抑制した[p<0.05 (0.2  $\mu$ M); p<0.01 (2, 20  $\mu$ M)]。しかし、DRIAsはNESCsの増殖を抑制せず、各アグリコン型イソフラボンやIso-40は、OESCsとNESCsの増殖を抑制しなかった。DRIAsのOESCsに対する細胞毒性は認めなかった。DRIAsはIL-6, IL-8, アロマターゼ, COX-2およびSGK1のmRNA発現(p<0.01), さらにPGE<sub>2</sub>とアロマターゼ酵素活性を抑制した(p<0.05)。DRIAsはTNF- $\alpha$ によって促進されるI $\kappa$ Bのリン酸化を抑制し、蛍光免疫染色法でp65の核内取り込みを阻害した。ER $\beta$ アンタゴニストのPHTPPおよびER $\beta$  siRNAはDRIAsの増殖抑制効果を抑制した(p<0.05)。次に、子宮内膜症マウスモデルを用いて検討した。これはドナーマウスの子宮をレシピエントマウスの腹腔内に移植することで作成した。DRIAsはマウス腹腔内に発生した子宮内膜症様病変の嚢胞個数・重量およびKi67陽性細胞数を抑制した(p<0.01)が、Iso-40はこれらを抑制しなかった。これらのことから、DRIAsが主としてER $\beta$ を介してNF- $\kappa$ B活性化を抑制しPGE<sub>2</sub>産生を抑制することにより、子宮内膜症の増殖を抑制することが示された。

以上が本論文の要旨であるが、サプリメントとして市販されているDRIAsが子宮内膜症の細胞増殖を抑制することを明らかにし、副作用の少ない非ホルモン性の子宮内膜症治療薬としての可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

平成30年9月20日

審査委員 教授 矢部 千尋 ㊟

審査委員 教授 浮村 理 ㊟

審査委員 教授 松田 修 ㊟