

令和3年11月15日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学
国立大学法人徳島大学

子宮内膜症の発症に関する新しい知見

この度、山梨大学大学院総合研究部医学域産婦人科の吉野修准教授、平田修司教授および徳島大学病院地域産婦人科診療部 河北貴子特任准教授、徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野 岩佐武教授らの研究グループは子宮内膜症の病態解明にむけて、赤血球および血小板に含まれる脂質スフィンゴシン1リン酸（S1P）に着目し、東京大学、富山大学、北里大学、順天堂大学、東北大学、高知大学との共同研究を行いました。そして、研究グループは子宮内膜症の患者さんの腹腔内ではS1P濃度が常に高いこと、S1Pが免疫担当細胞（マクロファージ）に作用し、マクロファージの機能低下を引き起こすプロスタグランディンの産生を誘導することで子宮内膜症の病態に深く関わることを見出しました。

子宮内膜症は生殖可能年齢女性の10%が罹患する大変身近な疾患です。子宮内膜症により引き起こされる炎症や痛みは、勉強や仕事に支障を来すだけでなく、不妊症や、卵巣癌の発生母地にもなることが知られており、女性のQOLを低下させる疾患です。そしてWHO（世界保健機構）からも制御すべき重要な疾患として認識されています。

月経血には血液成分に加えて、子宮から剥がれた子宮内膜が存在しています。一部の月経血は卵管を通して腹腔内（おなかの中）に逆流します。通常であれば腹腔内にあるマクロファージにより月経血は除去されますが、子宮内膜症の患者さんでは、マクロファージの処理機能が低下していることで、うまく月経血が処置されず、その中に含まれる子宮内膜組織が生着してしまい、子宮内膜症が発症する可能性が知られています。しかし、その詳細なメカニズムはよく判っていませんでした。

今回、研究グループは赤血球および血小板に含まれる脂質S1Pに着目し、子宮内膜症の患者さんの腹腔内におけるS1P濃度が常に高いこと、S1Pがマクロファージに作用し、プロスタグランディンの産生を誘導することを見出しました。プロスタグランディンは痛みの原因になるだけでなく、マクロファージの処理機能を低下させることが知られています。つまり研究グループは月経血に多く含まれるS1Pが子宮内膜症の発症および進展に重要であることを明らかにしました。一般的に使用されている鎮痛剤はプロスタグランディンの産生を抑制します。また、ピルと同じ成分で、LEP製剤と呼ばれるホルモン剤は月経痛だけでなく、月経血の量を減らすことが知られています。更なる検証は必要ですが、本研究により鎮痛剤やLEP製剤の積極的な使用は子宮内膜

症の発症予防に繋がる可能性が示唆されました。本研究はBiomedicines (2021年10月)に掲載されました。

論文タイトル

Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis

著者名

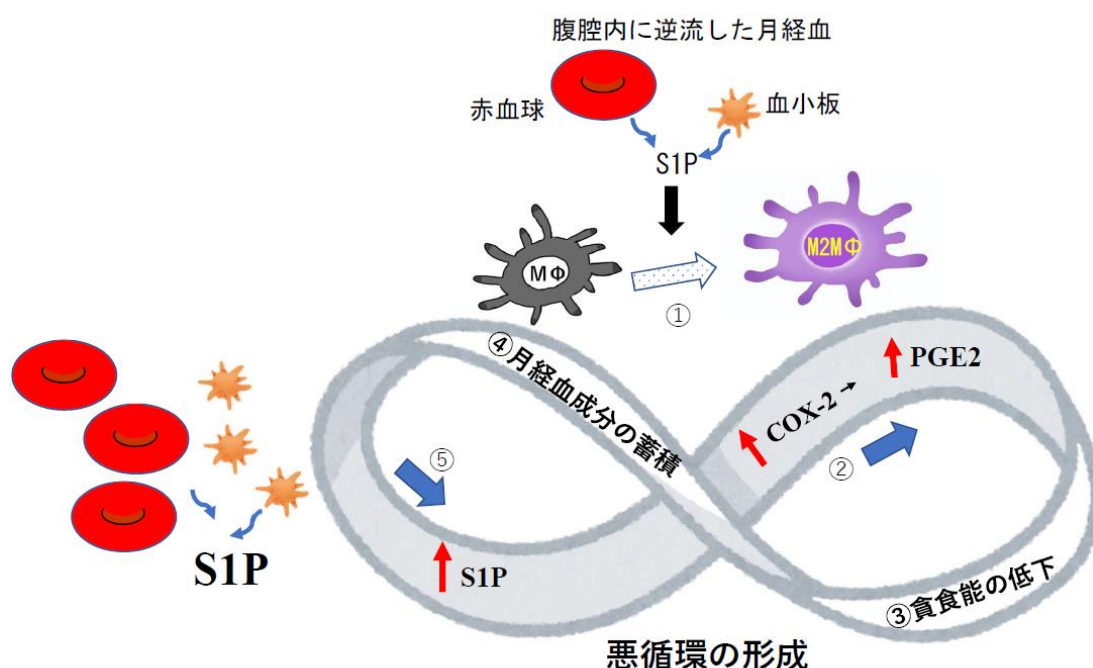
Ono, Y.; Kawakita, T.; Yoshino, O.; Sato, E.; Kano, K.; Ohba, M.; Okuno, T.; Ito, M.; Koga, K.; Honda, M.; Furue, A.; Hiraoka, T.; Wada, S.; Iwasa, T.; Yokomizo, T.; Aoki, J.; Maeda, N.; Unno, N.; Osuga, Y.; Hirata, S.

掲載雑誌

Biomedicines 2021, 9(11), 1519; <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111519>
Published: 22 October 2021

研究の背景

9割の女性では月経血が卵管を介して腹腔内に逆流する。正常女性では腹腔内マクロファージなどの免疫細胞が逆流した月経血を除去するが、一部の女性では免疫担当細胞の機能低下により逆流した血液に含まれる子宮内膜が生着してしまうという、所謂「逆流子宮内膜の移植説」が子宮内膜症の病態として知られている。しかし、マクロファージが機能低下を来すメカニズムはまだよくわかっていない。また、我々の研究グループはこれまで M2 マクロファージが子宮内膜症の増悪因子であることを示してきたが (Ono, Y.; Yoshino, O. *Sci. Rep.* 2021)、M2 マクロファージが増える機序は不明であった。



研究の成果

炎症性メディエーターであるスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) は、赤血球や血小板に多く含まれている。手術時に得られるヒトの腹腔内貯留液中の S1P 濃度について、質量分析計を用いて測定した。その結果、子宮内膜症ではない患者 (非子宮内膜症患者) では、月経期 (月経の 1-5 日目程度) のみに腹腔内 S1P 濃度が高値を示したが、子宮内膜症患者では、月経期だけでなく、非月経期においても S1P 濃度が上昇していた。ヒト腹腔内マクロファージを用いた *in vitro* の実験では、S1P の刺激により M2 マクロファージ優位の状態に偏るとともに、COX-2 の発現が増加することが示された (図①)。COX-2 により産生されるプロスタグランジン E2 (PGE2) およびその代謝物を質量分析計で測定したところ、子宮内膜症患者の腹腔内では非子宮内膜症患者と比べて、濃度が有意に高いことが明らかになった (図②)。PGE2 は疼痛の原因になるだけでなく、マクロファージの貪食能を低下させることを、我々は報告している (図③)。貪食能が低下したマクロファージは逆流血を処理することができず、月経血成分の蓄積を来し (図④)、子宮内膜症患者では腹腔内 S1P 濃度が常に高いことが想定された (図⑤)。上昇した S1P はさらにマクロファージに働きかけて、さらなる COX-2 発現、PGE2 産生を誘導するという悪循環の存在が想定された。*in vivo* の検討ではマウス子宮内膜症モデルにおいて、S1P の投与により子宮内膜症様病変のサイズが大きくなることが示された。

今後の展望

これまでも、月経時に出血の多い女性は将来子宮内膜症になりやすいという疫学データがあった。逆流説では月経血中に含まれる子宮内膜に注目が集まっていたが、本研究の新規性として、月経血中に含まれる血液成分が S1P により腹腔内マクロファージの機能を低下させることで逆流子宮内膜が除去されにくい状況を作る、ということが挙げられる。

子宮内膜症は女性の QOL を低下させるため、制御すべき疾患である。今回の検討により、逆流月経血と免疫細胞における悪循環の存在が想定された。この悪循環を絶つために、鎮痛剤の服用は PGE2 の産生を減らすことで子宮内膜症の病態改善に繋がる可能性がある。また月経時の出血を減らすことが知られている low dose estrogen-progestin (LEP) 製剤 (避妊薬ピルと同成分) の積極的使用は子宮内膜症の発症予防に繋がる可能性がある。

日本では、月経時の痛みは耐えるもの、という考えが根強く、できるだけ痛み止めやホルモン製剤は服用したくない、という女性が多い。積極的にこれら薬剤を服薬することで子宮内膜症の発症予防にもなる可能性があることを、是非多くの女性に知っていただきたい。

<研究についての問い合わせ先>

山梨大学大学院総合研究部医学域産婦人科
准教授 吉野 修

TEL: 055-273-9632 FAX: 055-273-8719

e-Mail: oyoshino@yamanashi.ac.jp

徳島大学病院地域産婦人科診療部

特任准教授 河北 貴子

TEL: 088-633-7177 FAX: 088-631-2630

e-Mail: kawakita.takako@tokushima-u.ac.jp

<広報についての問い合わせ先>

山梨大学総務部総務課広報企画室

TEL: 055-220-8005, 8006 FAX: 055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp

徳島大学病院総務課広報・企画係

TEL: 088-633-7697 FAX: 088-633-7009

E-mail: bsoumuss1@tokushima-u.ac.jp