

〈6〉 セリンプロテアーゼおよびプロテアーゼ受容体PARをターゲットとした子宮内膜症の治療戦略

廣田 泰
(代行発表 大須賀 穰)

東京大学医学部産科婦人科学教室

近年、トロンビン（受容体PAR1のリガンド）やトリプターゼ、トリプシン（受容体PAR2のリガンド）などのセリンプロテアーゼが様々な臓器、細胞において受容体protease-activated receptor (PAR) を介して炎症、細胞増殖、アポトーシス、血管新生などに作用することが知られてきている。まず、PAR1の子宮内膜症の進展への関与を子宮内膜症病変から分離培養した子宮内膜症細胞を用いたin vitroの実験で示した（J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3673）。また、PAR2の子宮内膜症の進展への関与を子宮内膜症病変から分離培養した子宮内膜症細胞を用いたin vitroの実験で示した（Hum Reprod 2005; 20: 3547）。子宮内膜症細胞のPAR2の活性化により、IL-6分泌増加や子宮内膜症細胞増殖を認めた。生体内の子宮内膜症病変進展へのPAR2の関与を検討するため、まず子宮内膜症のマウスモデルを確立し、次にそのモデルを用いてPAR2の意義を検討することとした。

マウスモデルは同種マウス子宮を腹腔内に移植する方法をとり、腹腔内に認められる子宮内膜症様病変の大きさ、重量、数、腹腔内洗浄液中の炎症性サイトカインの濃度で子宮内膜症の程度を評価した。進行した子宮内膜症様病変では、病変の数が多く重量が大きく、腹腔内のIL-6とMCP-1濃度が上昇した。このように、子宮内膜症のin vivoの実験系として子宮内膜症のマウスモデルを確立した（J Reprod Immunol 2006; 72:85）。この実験系を用いて、PAR2欠損マウスと野生型マウスで子宮内膜症病変を作成し、病変や腹腔内洗浄液中のサイトカイン濃度を比較した。PAR2欠損マウスでは病変数が少なくかつ重量が軽く、腹腔内洗浄液中のIL-6が低下していた（未発表データ）。このデータはヒト子宮内膜症細胞を用いたin vitroのデータに矛盾しない結果であり、PAR2がin vivoおよびin vitroの実験系において、子宮内膜症の進展に促進的に作用している可能性が示された。

今後は子宮内膜症マウスモデルにおけるPAR2アゴニストの影響を検討し、子宮内膜症治療薬の可能性を検討していく予定である。

参考文献

- 1 . Hirota Y, Osuga Y, et al. Possible involvement of thrombin/protease-activated receptor 1 (PAR1) system in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(6): 3673-3679, 2005.
- 2 . Hirota Y, Osuga Y, et al. Activation of protease-activated receptor 2 (PAR2) stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells. *Human Reproduction*, 20(12): 3547-3553, 2005.
- 3 . Yoshino O, Ogusa Y, Koga K, Hirota Y, et al. FR 167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis in a murine model. *Journal of Reproductive Immunology*, 72(1-2): 85-93, 2006.