

[ワークショップ／子宮内膜症—新しい治療の開発を目指して—]

## ジェノゲストのヒト子宮内膜上皮細胞に対する増殖抑制作用の検討

- 1) 持田製薬 (株) 開発研究所
- 2) 金沢大学大学院医学系研究科産婦人科

清水 豊<sup>1)</sup>, 竹内 貴志<sup>1)</sup>, 水口 清<sup>1)</sup>, 京 哲<sup>2)</sup>

### 目 的

ジェノゲストは高い経口活性を有する、選択的プロゲステロン受容体アゴニストである。ジェノゲストは子宮内膜症治療に有効であることが報告されている。ジェノゲストの子宮内膜症に対する治療効果の作用機序には、卵巣機能の抑制に伴う血中エストロゲンの上昇抑制作用と子宮内膜症組織に対する直接作用が考えられている。ジェノゲストは *in vitro* において、正所性の子宮内膜間質細胞に対する増殖抑制作用、子宮内膜症間質細胞に対する増殖抑制作用およびインターロイキン8の産生抑制作用が報告されており、正所性および異所性の子宮内膜間質細胞に対する直接作用が示唆されている。しかし、間質細胞と同様に子宮内膜の構成組織である、上皮細胞に対する直接作用については不明である。今回、我々は不死化ヒト子宮内膜上皮細胞を用い、ジェノゲストの子宮内膜上皮細胞に対する直接的な増殖抑制作用について検討した。

### 方 法

ジェノゲストの薬理作用の評価は、ヒト正常子宮内膜上皮細胞に E6, E7, hTERT および

プロゲステロン受容体 B 遺伝子を導入した、不死化子宮内膜上皮細胞を用いた。細胞増殖能を BrdU の取り込みで、細胞毒性を培養上清中への LDH 漏出で、アポトーシス誘導能を細胞内 caspase 3 / 7 活性でそれぞれ評価した。さらにリアルタイム PCR 法により細胞周期関連因子の発現について検討を実施した。

### 結 果

ジェノゲストは $10^{-8}$ および $10^{-7}$ mol/Lの濃度で、不死化子宮内膜上皮細胞のBrdU取り込みを抑制した。ジェノゲストは $10^{-7}$ mol/Lの濃度でLDH放出およびcaspase 3 / 7活性に影響を与えなかった。また、細胞周期関連因子の発現については、ジェノゲストは $10^{-7}$ mol/Lの濃度でcyclin D1およびcyclin E1の発現を抑制した。

### 結 論

今回の検討により、ジェノゲストは子宮内膜上皮細胞に対し、直接的な増殖抑制作用を有することが示唆された。このことから、ジェノゲストの子宮内膜症に対する治療効果の作用機序の1つとして、子宮内膜症上皮組織に対する直接的な増殖抑制作用が期待された。