

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 富尾賢介

本研究は、子宮内膜症に対して抑制効果を有すると考えられるオメガ (ω) 3 脂肪酸の病変抑制作用機序を明らかにするため、 ω 3脂肪酸の代謝系に関連する遺伝子改変マウスを利用した子宮内膜症マウスモデルの系を作成して、子宮内膜症病変の評価および腹腔洗浄液のメタボローム解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. fat-1トランスジェニックマウス（以下fat-1マウス）は、 ω 3脂肪酸合成酵素であるfat-1を細胞レベルで発現させることで、全身の組織中で ω 3脂肪酸を高濃度に発現するマウスである。高 ω 6脂肪酸含有食を摂取させた同系野生種マウス（以下Wild Typeマウス）と子宮内膜症マウスモデルを作成し比較することで、 ω 3脂肪酸の病変形成に対する抑制効果を検証した。fat-1マウスでは、内膜症病変の個数、重量ともに有意に少なく、 ω 3脂肪酸が病変形成に抑制的に働いている可能性が示された。
2. 子宮内膜症マウスモデルにおける病変組織および腹腔洗浄液のメタボローム解析を行ったところ、病変形成が抑制されたfat-1マウスでは、エイコサペンタエン酸 (EPA) の12/15-リポキシゲナーゼ (12/15-LOX) 系の代謝物である12/15-HEPEが有意に上昇を示した。一方、アラキドン酸 (AA) の12/15-LOX系代謝物である12/15-HETEは有意に低下を示した。fat-1マウスを用いたマウスモデルで示された病変形成の抑制効果は、EPAの12/15-LOX系代謝物によってもたらされている可能性が示された。
3. 12/15-LOX系代謝物の抑制効果を検証するために、12/15-LOXノックアウトマウス（以下12/15-LOX KOマウス）とWild Typeマウスについて、EPAの経口摂取群と非経口摂取群でマウスモデルの比較を行った。Wild TypeマウスではEPAの経口摂取により病変の個数は有意に減少したが、12/15-LOX KOマウスではEPAの経口摂取群でも病変の個数は減少せず、Wild TypeマウスのEPA非経口摂取群と同等であった。12/15-LOX KOマウスでは、EPA摂取による抑制効果は解除されることが示された。
4. さらに腹腔洗浄液のメタボローム解析を行ったところ、病変形成が抑制されたWild TypeマウスのEPA経口摂取群では、EPAの12/15-LOX系代謝物である12/15-HEPEが有意に上昇を示したが、12/15-LOX KOマウスのEPA経口摂取群では上昇を認めなかった。一方、AAの12/15-LOX系代謝物は有意差を認めなかった。

さらにWild TypeマウスのEPA経口摂取群では、EPAの12/15-LOX系代謝物であり抗炎症性メディエーターのひとつとして近年同定されたレゾルビンE3も有意に上昇を示した。以上より、EPAそのものが単独で病変形成の抑制効果を示しているのではなく、EPAの12/15-LOX系代謝物が抑制効果の中心的役割を担う脂肪酸代謝物であることが示された。

5. 病変組織のマイクロアレイ分析法を行ったところ、病変形成の抑制されたfat-1マウス群では、炎症性サイトカイン経路は総じて抑制されており、特にIL-6の発現の抑制が顕著であった。IL-6の産生源である腹腔マクロファージにおいても、IL-6の発現は同様に顕著に抑制されており、かつfat-1マウスでは腹腔マクロファージの細胞数も有意に減少していた。 ω 3脂肪酸およびその代謝物は、腹腔マクロファージを介した抗炎症メカニズムによって、マウスモデルにおける病変形成の抑制効果を担うことが示された。

以上、本論文は子宮内膜症マウスモデルにおいて、脂肪酸代謝物のメタボローム解析から、病変形成の抑制効果にEPAの12/15-LOX系代謝物が中心的役割を担っていることを明らかにした。本研究は、子宮内膜症に対する ω 3脂肪酸およびその代謝物の与える影響とメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。