

報道関係者各位

鳥取大学医学部
令和6年11月19日

子宮内膜症の進行や痛みを抑える非ホルモン経口薬の 開発につながる発見

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学医学部・産科婦人科学分野の谷口文紀教授と長田広樹大学院生、同医学部統合生理学分野の檜山武史教授らが、P2X4 受容体阻害薬が子宮内膜症の進行や痛みを抑えることをマウスモデルを用いた動物実験において明らかにしましたのでお知らせいたします。

つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

【概要】

子宮内膜症の薬物治療は、鎮痛剤による対症療法か女性ホルモンの分泌を抑えるホルモン性治療薬に限られており、子宮内膜症の主要な罹患年齢である20～30代の女性が妊娠と治療のいずれかの選択を迫られる状況が続いています。今回の研究では、これまで子宮内膜症との関連が不明だったATP受容体P2X4に着目し、その阻害薬の効果を調べました。子宮内膜症の初期病変を形成したマウスにP2X4阻害薬を投与したところ、子宮内膜症の病変である嚢胞の上皮細胞の増殖が抑えられていました。また、子宮内膜症では膣刺激に対する痛み過敏になりますが、P2X4阻害薬で抑えられることもわかりました。

今後、本薬剤が、疾患の治療薬として先に実用化された場合には、ドラッグ・リポジショニングによって、比較的短期間で子宮内膜症治療薬としても実用化されることが期待されます。

本研究成果は、2024年10月22日に米国生殖医学会の学術誌「F&S Science」でオンライン公開されました。

研究の詳細については**別紙**をご覧ください。

【お問い合わせ先】

【研究について】	【取材について】
鳥取大学 医学部 産科婦人科学分野 教授 谷口 文紀(たにぐち ふみのり) E-mail: tani4327@tottori-u.ac.jp 鳥取大学 医学部 統合生理学分野 教授 檜山 武史(ひやま たけし) TEL: 0859-38-6031 FAX: 0859-31-6030 E-mail: hiyama@tottori-u.ac.jp	鳥取大学米子地区事務部総務課広報係 TEL: 0859-38-7037 FAX: 0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp

【本研究成果のポイント】

- ・ マウスを用いた子宮内膜症（※1）モデルにおいて、P2X4 受容体阻害薬（※2）が病変部位の増殖を抑えると共に、痛みを抑えることを見出し、その作用機序を明らかにした。
- ・ 子宮内膜症は20～30代の女性に多いが、現行の治療薬（ホルモン製剤）は妊娠を希望する女性には使用できない。P2X4 受容体阻害薬は非ホルモン薬であり、これまで治療が難しかった患者の治療につながる可能性がある。
- ・ NC-2600 は、神経障害性疼痛治療薬として開発された薬剤だが、今回新たに、子宮内膜症病変の増殖を抑える効果と腔局所の痛みを抑制する作用が見つかった。

【背景】

子宮内膜症は生殖年齢女性の約10%（約300万人）が罹患しているとされ、思春期から閉経期にかけて長期的に症状を来す慢性疾患です。月経困難症、性交痛、慢性的な骨盤痛そして不妊症の原因となり、女性の社会生活に大きな影響を与えています。現在、治療には病変を直接取り除くための手術か、薬物療法で症状の緩和や病変の縮小を目的とした薬物療法が行われています。しかし手術では、出血などの合併症のほか、卵巣機能の低下や子宮内膜症の再発の可能性などが問題となります。薬物療法では主に女性ホルモンの産生を抑えるホルモン剤が用いられますが、避妊効果をもつため使用中には妊娠ができないことや、副作用により内服が継続できないことがあります。これらのことから、子宮内膜症に対するホルモン剤以外の治療薬の開発が社会的課題となっています。

【研究成果の内容】

鳥取大学医学部産科婦人科学では、マウスの腹腔に子宮片を移植して子宮内膜症様病変を作らせる動物モデルを開発し、子宮内膜症の増悪にかかわる分子機構を明らかにしてきました。一方、子宮内膜症の主訴である痛みの解析については、動物の腔や腹部の痛みを評価するこ

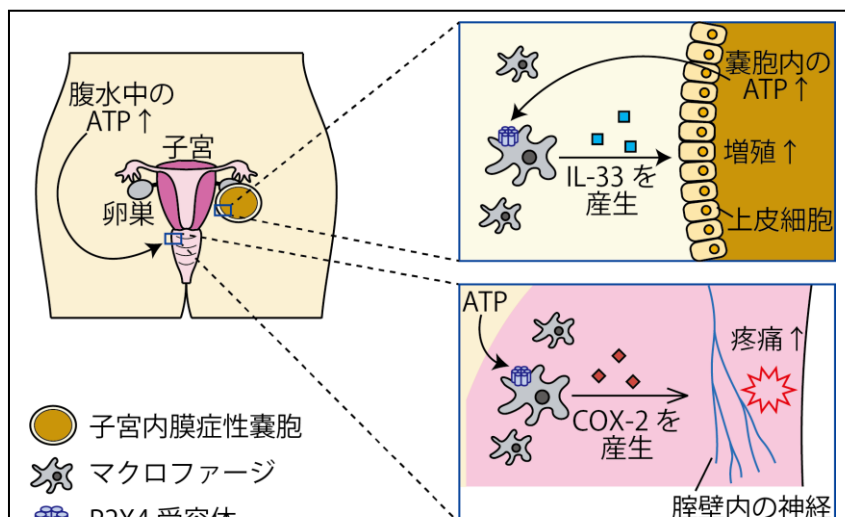


図1 本研究中で明らかになった、ATP 受容体を介した子宮内膜症病変細胞の増殖と痛みの分子機構

（注）説明のためにヒトの絵を用いているが、今回の研究成果はマウスを用いた実験で得られたものである。

とが困難であったため、分子機構の解明が遅れていました。今回の研究では、同医学部統合生理学の協力により、新たにバルーンカテーテルを用いた腔拡張刺激と痛みに応じたマウスの動きを捉える筋電図応答を組み合わせ、痛みの客観評価を行うことに成功しました。

また、これまで子宮内膜症になると嚢胞や腹水で ATP が増加することが知られていましたが、ATP と子宮内膜症の組織病変や痛みとの関わりについては不明でした。今回の研究では、神経障害性疼痛との関わりが注目されている ATP 受容体 P2X4 に着目し、その阻害薬の子宮内膜症病変や痛みに対する効果を調べたことが、新たな発見につながりました。

組織学的解析から、子宮内膜症では、病変部や腔・子宮壁において免疫細胞の一種であるマクロファージが増加していることがわかりました。P2X4 はマクロファージの表面に存在し、ATP を受けて P2X4 が活性化するとマクロファージにおけるインターロイキン 33 (IL-33) やシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) の産生が高まることがわかりました (図 1 参照)。病変部ではマクロファージから放出された IL-33 が嚢胞の上皮細胞の増殖シグナルとなっていました。薬剤により P2X4 の働きを阻害すると、IL-33 の産生が抑えられ、嚢胞細胞の増殖が抑えられました。一方、腔・子宮壁では COX-2 の働きによって産生されるプロスタグランジン E2 が神経を直接刺激し、痛みが生じたと考えられます。薬剤により P2X4 の働きを阻害すると、バルーンカテーテルによる腔刺激の痛みが抑えられることがわかりました (図 2 参照)。

このように、一種類の受容体に対する拮抗剤の投与によって、病変の増殖と痛みの両方に対する改善を認めました。

【今後の展開】

今回の研究において動物で見つかった効果をヒトで検証していく必要があります。今回使用した NC-2600 は、すでに神経障害性疼痛の治療薬として、ヒトでの安全性を確かめる第一相試験 (フェーズ I) が終了しており、慢性咳嗽の治療薬としても期待されています。本薬剤が、こうした疾患の治療薬として先に実用化された場合には、ドラッグ・リポジショニング (※3) によって、比較的短期間で子宮内膜症治療薬としても実用化されることが期待されます。

【用語解説】

※1) 子宮内膜症

子宮内膜症は、子宮内膜またはそれに似た組織が何らかの原因で、本来あるべき子宮の内側以外の場所で発生し発育する疾患。20~30 代の女性で発症

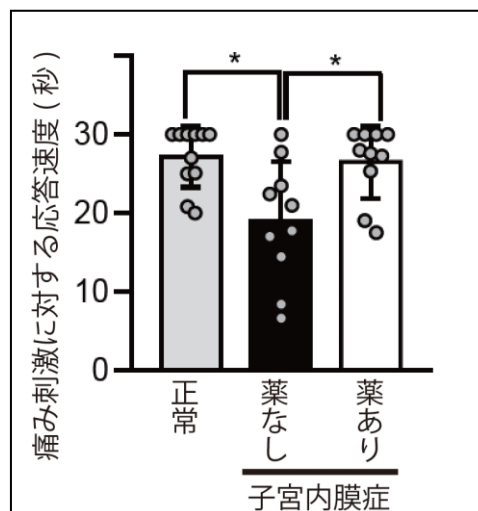


図 2 P2X4 阻害薬による腔疼痛の抑制効果
薬により痛みが抑えられ、痛みに対する応答速度が正常に近づいた。

することが多く、激しい痛みを起し、不妊症の原因にもなる。現行の治療薬(ホルモン製剤)は排卵を停止させるために妊娠を希望する女性には使用できないことから、非ホルモン経口薬の開発が期待されている。

※2) P2X4 受容体の阻害薬

ATP 受容体である P2X4 受容体の阻害薬。今回使用した NC-2600 は、P2X4 受容体に選択性の高い阻害薬であり、経口投与が可能。神経障害性疼痛治療薬として日本ケミファ株式会社により開発された。2017 年度にフェーズ I を終了。2020 年度以降は本剤のメインターゲットに慢性咳嗽(がいそう)を加えた。

※3) ドラッグ・リポジショニング

ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬から新たな薬効を見つけ出し、実用化につなげること。

【論文情報】

- 題目 : P2X4 receptor mediates macrophage infiltration leading to endometriotic cyst epithelium proliferation and hyperalgesia in mouse model
- 著者 : 長田広樹 1、檜山武史 2, 3 *, 井上実咲 2、徐珊珊 2、和田郁美 1、吉村祐貴 2、中村和臣 4、東幸弘 1、原田省 1、谷口文紀 1
 - 1) 鳥取大学医学部 産科婦人科学分野
 - 2) 鳥取大学医学部 統合生理学分野
 - 3) 鳥取大学 乾燥地研究教育機構
 - 4) 鳥取大学医学部附属病院 新規医療研究推進センター
- *) 責任著者
- 掲載誌 : F&S Science (米国生殖医学会誌)
- DOI : 10.1016/j.xfss.2024.10.007

【研究支援】

本研究は JSPS 科研費 (21K18269 ; 23H00422)、AMED 研究費 (女性の健康の包括的支援実用化研究事業 : ライフステージに応じた子宮内膜症の予防・治療のためのエビデンスの創出、革新的先端研究開発支援事業 : 高齢者難治性骨髄疾患を担う神経ネットワークの探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出) の支援を受けて行われました。

日本ケミファ株式会社より薬剤の提供を受けた他、研究費の支援を受けています。