

SHN マウス下垂体移植誘発子宮腺筋症に与える ミフェプリストン (RU486) の影響

周 応芳¹, 岡部 瞳², 中山 徹³, 鈴木敏恵⁴, 工藤秀機⁴, 坂本 忍⁴

¹ 北京大学 第一医院 婦産科 (東京大学 理学部 動物学科)

² 順天堂大学 産科婦人科

³ 関東学院大学 人間環境学部 健康栄養学科

⁴ 文京学院大学 保健医療技術学部 臨床検査学科

要旨

下垂体移植により誘発されるマウス子宮腺筋症進展に与えるミフェプリストン (RU486) の影響を明らかにする目的で、7週齢で下垂体移植を行ったSHN雌マウスを10匹ずつの2群に分け、10週齢から4週間、RU486 (20 mg/kg 飼料) を含まない飼料と含む飼料をそれぞれに与えた。全ての実験動物を14週齢で屠殺し、下垂体、副腎、卵巣、子宮を摘出し、湿重量測定後、組織固定を行った。RU486含有飼料の摂取は、子宮湿重量を減少させ、子宮腺筋症発現を抑制した。また、子宮内膜および筋層において、血管壁面積と短軸を減少させた。

以上の結果、強力な抗黄体ホルモン製剤RU486は、マウス子宮腺筋症の発生を抑制し、子宮血管系を萎縮させた。

キーワード

ミフェプリストン RU486, 抗黄体ホルモン作用, 子宮腺筋症, 血管系萎縮

緒言

ミフェプリストン (mifepristone) は、1980年にフランス、Roussel Uclaf社のDr. E.-E. Baulieuによって開発されてRU486と呼ばれ、1980年代から、EU、米国、中国などで認可、販売されている経口妊娠中絶薬である。ただし、日本ではその一般使用による危険性の高さから認可はされていない。本薬剤は、norethindroneの11 β -dimethylaminophenyl誘導体であり、progesterone (黄体ホルモン) およびglucocorticoid (糖質コルチコイド) 受容体と高親和性を有し (図1)、妊娠初期に作用させると、妊娠維持に必須の黄体ホルモン作用を抑制して自然流産を惹起してしまう。

SHN系マウス子宮角に同種下垂体移植することにより、高率に子宮腺筋症を誘発できることが知られている。子宮

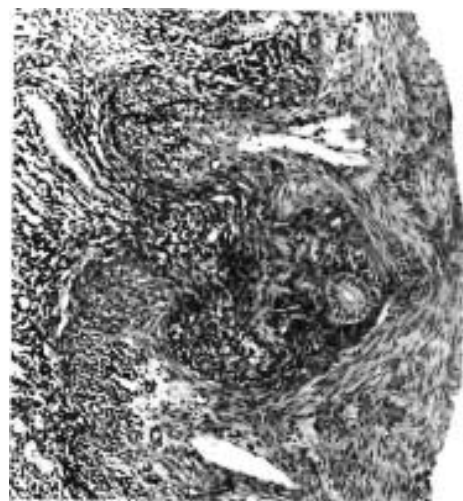


図1 SHNマウス子宮腺筋症 (HE染色, X96)
内外子宮筋層間の間質層への子宮内膜組織の侵入が認められる。

腺筋症は子宮内膜組織あるいはその類似組織が子宮筋層内に伸展した状態を指し、子宮内膜症の子宮内モデルとも考えられる。そこで今回、子宮内膜症の新たな治療に本薬剤RU486使用の適否を探る目的で、下垂体移植したSHN系マウスにRU486を投与して、マウス子宮腺筋症伸展に与える影響について検討したので報告する。

材料および方法

実験は東京大学理学部動物学科実験動物施設内において行った。実験期間中は採光、温度、湿度を一定に保ち、実験動物用普通飼料(CE-2, CLEA, 東京)および水道水は自由摂取とした。実験計画および動物取扱いは、東京大学実験動物取扱い規約および指針に従い、東京大学実験動物委員会の承認済みである。SHN系雌マウスに下垂体移植を行うと、より早くマウスに子宮腺筋症を誘発可能な事が知られているところから¹⁾, 7週齢SHN系未経産マウス(東京大学理学部動物学・守隆夫教授提供)を10匹ずつの2群に分け、右腎被膜下へ同種雄マウス下垂体1個ずつを移植した。普通飼料(CE-2)のみ投与の下垂体移植対照群(対照群)、および同じ飼料(CE-2)にRU486(20mg/Kg飼料: Roussel-Uclaf, Romaineville, フランス)を混合した混合飼料投与の下垂体移植RU486投与群(RU486投与群)

を作製し、10週齢より14週齢まで自由摂取させた。もし、体重20~30gのマウスが一日2~3gの飼料を摂取すると、RU486は1日40~60 μ g投与されたことが推測される。14週齢にて頸椎脱臼により屠殺し、摘出臓器湿重量を記録した。統計処理には、one-way analysis of variance(ANOVA)およびunpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとし、値はmean \pm SEで表した。

子宮腺筋症発生は、図1に示すように、内外子宮筋層間の間質層への子宮内膜組織の侵入をもって判定した。個々の子宮からの無作為抽出5切片標本を用意し、NIH画像ソフト(version 1.56b; Wayne Rasband, NIH, U.S.A.)を用いて、血管壁面積、血管短軸(短径)、血管数、組織当たりの総血管面積の測定と計算を行った。

結果

(下垂体移植)対照群および(下垂体移植)RU486投与群では、体重増加および飼料摂取量に差は認めなかった。下垂体移植マウスの性周期はほぼ静止期を示していた。RU486投与は、卵巣、副腎、下垂体湿重量に変化を与えなかったが、子宮湿重量を減少させ($p < 0.05$)(図2A)、子宮腺筋症発現を抑制した($p < 0.05$)(図2B)。

RU486投与は、子宮内膜および筋層において、血管壁

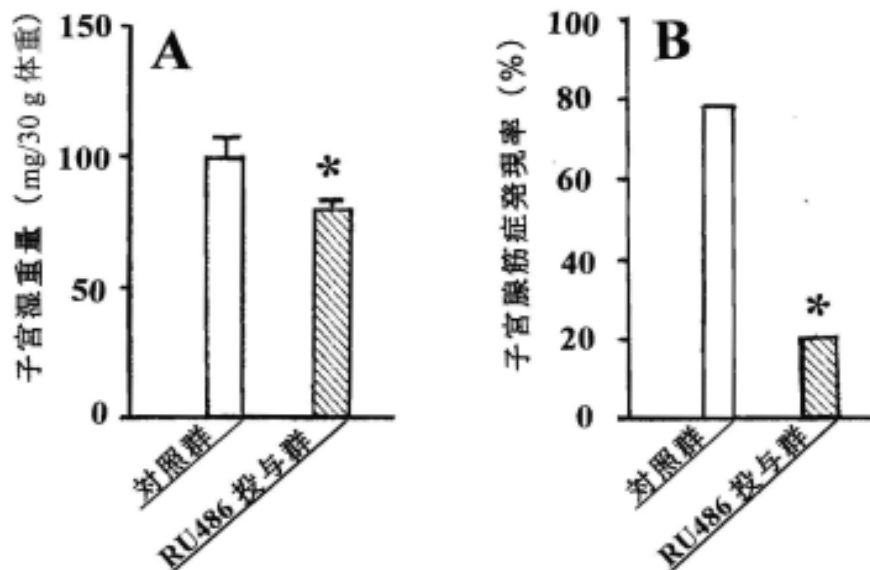


図2 下垂体移植SHNマウス子宮湿重量および子宮腺筋症発現率に与えるRU486の影響

A: 子宮湿重量 (mg/30g 体重)

B: 子宮腺筋症発現率 (%)

Mean \pm SE

* 対照群に対して $p < 0.05$ にて有意差あり。

面積と短軸 (短径) を減少させた ($p < 0.01$) (図 3A, B). また, RU486 投与は, 子宮筋層において, 血管数を増加させた ($p < 0.05$) (図 3C). 組織当たりの総血管壁面積には, 差は認めなかった (図 3D).

組織学的には, 下垂体移植のみの対照群では, 血管の拡張が認められるものの, RU486 を投与した群では, 血管壁の収縮しているものが多く認められた.

考察

ヒト子宮腺筋症は経産婦に, 特に妊娠中に起り易いとも言われている¹⁾. この事は子宮腺筋症発症と黄体ホルモンの関連性を指し示しているとも考えられる. Huseby らは,

黄体ホルモン高血中レベルなどのホルモン不均衡が腺筋症発生の引き金になるとも主張している²⁾. RU486 は, 黄体ホルモン関連遺伝子の転写を阻害するので, 黄体ホルモン欠乏を引き起こす³⁾.

SHN マウスでは, 下垂体移植後早期に, 内側子宮筋層を発達して拡張した血管が貫通し, この血管に沿って子宮内膜間質細胞の浸潤が認められ^{4,5)}, 子宮腺筋症の伸展は拡張した血管の発達に伴う⁶⁾. Ota らも, 腺筋症患者では, 拡張した微小血管の存在を指摘している⁷⁾.

今回の結果から, RU486 投与は, 卵巣, 副腎, 下垂体湿重量に変化を与えなかったが, 子宮湿重量を減少させ, 子宮腺筋症発現を抑制した. また, 子宮内膜および筋層において, 血管壁面積と短軸を減少させ, 子宮筋層において,

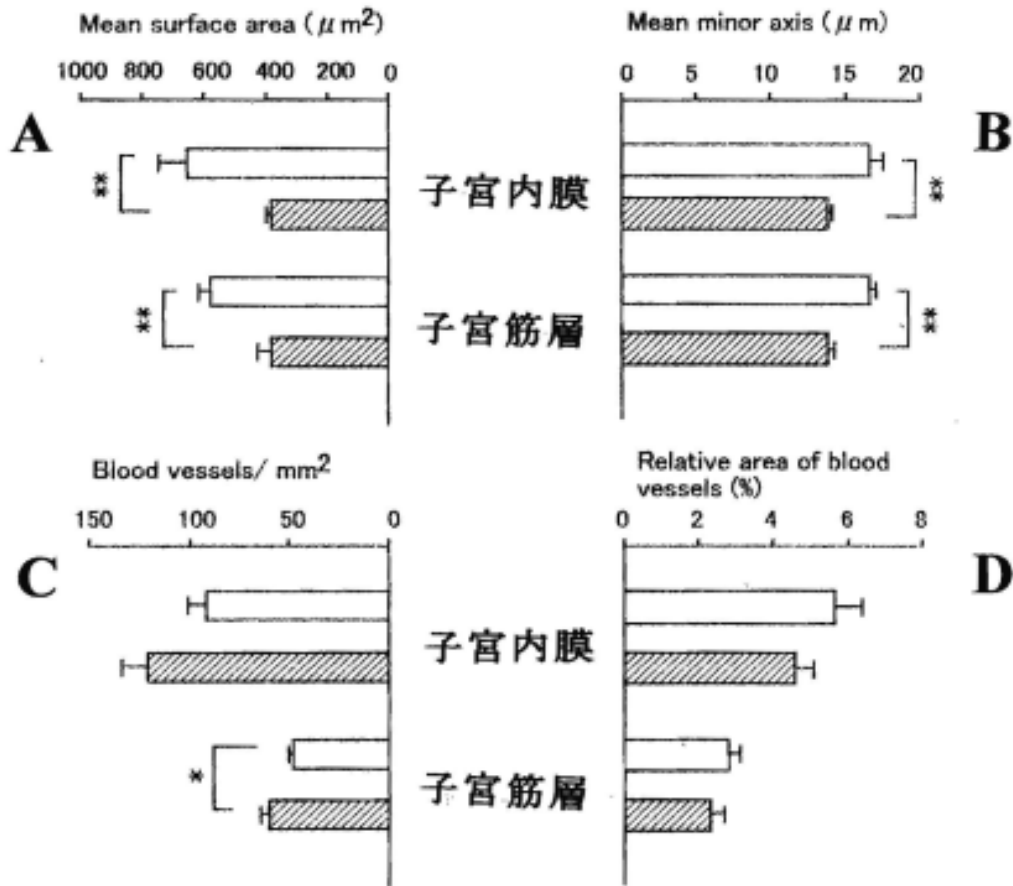


図 3 下垂体移植 SHN マウスの子宮内膜および子宮筋層内における微小血管の性状に与える RU486 の影響

- A: 血管壁表面積 (μm^2)
- B: 血管短軸 (μm)
- C: 血管数 (number of vessels/ mm^2)
- D: 組織当たりの総血管壁面積 (%)

空白帯: 下垂体移植 SHN マウス対照群子宮

斜線帯: 下垂体移植 SHN マウス RU486 投与群子宮

Mean \pm SE

** および * 対照群に対して $p < 0.01$ および 0.05 にて有意差あり.

血管数を増加させた。下垂体移植のみの対照群では、一般的に血管の拡張が認められるものの、RU486を投与した群では、血管壁の収縮しているものが多く認められた。

以上の結果、progesterone（黄体ホルモン）受容体と高親和性を有する、ミフェプリストン（mifepristone, RU486）は、日本では否認可の経口妊娠中絶薬ではあるが、今後の安全性確保によっては、子宮腺筋症、子宮内膜症治療薬としての可能性が示唆された。

文献

- 1) Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 221-235.
- 2) Huseby RA, Tiares MJ, Talamantes F. Ectopic pituitary grafts in mice: hormone levels, effects on fertility and the development of adenomyosis uteri, prolactinomas and mammary carcinomas. *Endocrinology* 1985; 116: 1440-1448.
- 3) Koide SS. Mifepristone. Auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders. *J Reproduct Med* 1989; 43: 551-560.
- 4) Mori T, Nagasawa H. Multiple endocrine syndrome in SHN mice: Mammary tumors and uterine adenomyosis. In: Kaiser HE (edit) *Aspects of Tumor Development*. Kuwer Academic Publisher, Dordrecht, Netherlands, 1989. pp. 57-83.
- 5) Mori T, Nagasawa H. Causal analysis of the development of uterine adenomyosis in mice. *Zool Sci* 1989; 6: 103-112.
- 6) Zhou YF, Matsuda M, Sakamoto S, Mori T. Changes in uterine microvessels as a possible pathogenic factor in the development of adenomyosis induced by pituitary grafting in mice. *Acta Histochem Cytochem* 1999; 32: 387-391.
- 7) Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Morphometric evaluation of stromal vascularization in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reproduct* 1998; 13: 715-719.

Effects of Mifepristone (RU486) on Uterine Adenomyosis by Pituitary Grafting in SHN Mice

Ying-Fang Zhou¹, Hitomi Okabe², Tohoru Nakayama³,
Satoe Suzuki⁴, Hideki Kudo⁴, Shinobu Sakamoto⁴

¹Department of Obstetrics & Gynecology, The First School of Clinical Medicine, Beijing University, China (c/o Zoological Institute, Faculty of Science, University of Tokyo) ;

²Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Juntendo University;

³College of Human and Environmental Studies, Kanto Gakuin University;

⁴Department of Clinical Laboratory Medicine, Faculty of Health Science, Technology, Bunkyo Gakuin University, Tokyo 113-8668, Japan.

Abstract

In an attempt to evaluate the effects of mifepristone (RU486) on the development of uterine adenomyosis induced by pituitary grafting, SHN mice with pituitary grafting at 7 weeks of age were divided into 2 groups, 10 mice each, fed diet with or without RU486 (20 mg/kg diet) from 10 weeks of age for 4 weeks. All animals were killed at 14 weeks of age, and the pituitary glands, adrenal glands, ovaries and uteri were removed, weighed and fixed. The uterine weight and the incidence of uterine adenomyosis were lowered by feeding with RU486-containing diets. The mean surface area and minor axis of blood vessels in the uterus were markedly decreased in the RU486-treated group compared with those in control group with pituitary grafting alone. In conclusion, a potent antiprogestin RU486 could inhibit the genesis of uterine adenomyosis in mice, and at the same time caused shrinkage of the vascular system.

Key words — Mifepristone (RU486), antiprogestin, uterine adenomyosis, vascular shrinkage

Bunkyo Journal of Health Science Technology vol.5: 45-49