

子宮内膜症に対する新しいドラッグデリバリーシステムを用いた治療法の開発

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2020-02-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00056920

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



子宮内膜症に対する新しいドラッグデリバリー
システムを用いた治療法の開発

(研究課題番号：15591736)

平成 15 年度～平成 16 年度科学研究費補助金 (基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

平成 17 年 11 月

研究代表者：村上弘一

(金沢大学医学部附属病院助手)

研究成果の概要

本研究の成果は以下の3点にまとめられる。

1. 子宮内膜症由来培養細胞の細胞増殖能に対して、ダナゾールは濃度依存性に細胞増殖を抑制し、 10^{-5} M で有意に抑制した。このダナゾールの効果は、男性ホルモン受容体拮抗剤 (Flutamide) およびグルココルチコイド受容体拮抗剤 (RU486) で一部拮抗されたが、エストラジオール (10^{-6} M) では拮抗されなかった。さらに、ダナゾールはエストロゲン合成酵素であるアロマターゼの拮抗阻害剤 (K_i 2.82 μ M, K_i' 6.74 μ M) として作用し、子宮内膜症由来培養細胞での *in situ* estrogen 合成を抑制した。

2. 薬剤徐放システム (DDS) としてヒアルロン酸に化学修飾を加え、ダナゾールを担持させた生体内分解性ゲル (DZ/HA ゲル) を作成した。化学修飾において、ステアロイル基、グルタリル基、オレイル基のヒアルロン酸への導入率による薬剤放出速度を検討したところ、導入率の増加に伴い薬剤放出速度が低下した。また、ヒアルロン酸の分子量、含水率を変化させることにより薬剤放出速度の調節が可能であった。

3. 子宮内膜症実験モデルの内臓症嚢胞中に DZ/HA ゲル (10mg/ml) を 0.1ml 注入し、その効果を検討した。DZ/HA ゲル注入後、嚢胞体積は軽度に増加し2週目にピーク示したが、その後は縮小し、8週目では対照群よりも有意に縮小した。嚢胞内の子宮内膜上皮は DZ/HA ゲル投与で著明に萎縮した。また、アポトーシスの亢進もみとめられた。病巣局所のダナゾール濃度は投与1週目で約 30 μ M と高値を示し、3週目でも約 6 μ M の濃度が維持された。一方、血中ダナゾール濃度は1週目に 4 ng/ml であったが、2週目以降は 1 ng/ml 以下であった。また、DZ/HA ゲル投与期間中の性周期は正常に保たれ、排卵数においても対照群との間に有意差をみとめなかった。

以上より、ダナゾール担持ヒアルロン酸ゲルの子宮内膜症への局所投与は病変の縮小に有効であり、また副作用を軽減した新しい治療法となる可能性が示唆された。

はしがき

子宮内膜症は月経周期を有する女性の 5~10%に発症し、月経困難症や不妊症を引き起こす難治性の疾患である。子宮内膜症に対する従来の薬物療法は、Gn-RH アナログ製剤、ダナゾール、黄体ホルモンなどが使用されてきたが、全身的な副作用と治療終了後の高い再発率が問題となっている。

われわれは、エストロゲン産生酵素であるアロマターゼの発現制御についての研究を通して、エストロゲン依存性婦人科疾患の新たな治療法の開発を進めてきた。子宮内膜症はエストロゲン依存性であり、従来の薬物療法はエストロゲン効果の遮断を目的としていた。しかし、これら薬剤の全身投与は病巣での十分な薬剤濃度が得られない上に全身的な副作用を誘発し十分な治療効果が得られず、新たな治療法が望まれていた。子宮内膜症に直接作用を有する薬剤を病巣局所に持続的に投与できれば、十分な治療効果と副作用の軽減が期待される。今回、生体内分解性薬剤徐放システムにダナゾールを担持させ病巣局所に投与し子宮内膜症への効果を明らかにするとともに、その薬理作用の機構を解明して今後の治療応用への可能性を目的として本研究を企画した。その結果、ヒアルロン酸を基剤とした薬剤徐放システムにおいて、化学修飾などの条件を変化させることで薬剤放出速度の調節が可能となった。また、子宮内膜症実験モデルにおいてダナゾール担持ヒアルロン酸ゲルを病巣局所に投与したところ、性周期を保持した状況で著明な病巣の萎縮と縮小をみとめた。今後さらに研究を重ね、本研究の成果を実際の治療に結びつけて行きたいと考えている。

研究組織

研究代表者：村上弘一（金沢大学医学部附属病院助手）

研究分担者：井上正樹（金沢大学大学院医学系研究科教授）

研究分担者：生水真紀夫（金沢大学医学部附属病院助教授）

研究分担者：瀬川智也（金沢大学医学部附属病院助手）

交付決定額（配分額）

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	1,900 千円	0 千円	1,900 千円
平成 16 年度	1,000 千円	0 千円	1,000 千円
総計	2,900 千円	0 千円	2,900 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai TS 2003 Successful treatment of symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a non-steroidal aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 79 (3): 628-631
2. Shozu M, Murakami K, Inoue M 2004 Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Seminars in Reproductive Medicine* 22(1): 51-60
3. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Ishikawa H, Shinohara K, Okada M, Inoue M 2004 Decreased expression of early growth response-1 and its role in uterine leiomyoma growth. *Cancer Research* 64: 4677-4684
4. Kasai T, Shozu M, Murakami K, Segawa T, Shinohara K, Nomura K, Inoue M 2004 Increased expression of type I 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase enhances in situ production of estradiol in uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89(11) 5661-5668
5. Nomura K, Murakami K, Shozu M, Nakama T, Yui N, Inoue M 2006 Local application of danazol-loaded hyaluronic acid hydrogel to endometriosis in a rat model. *Fertil Steril in press* 2006/1

(2) 口頭発表

1. Shozu M, Murakami K, Segawa T, Kasai T, Shinohara K, Nomura K, Inoue M Treatment of uterine leiomyoma with an aromatase inhibitor. 14th International Aromatase Conference 2002/10/26~30 Kyoto
2. 野村一人、篠原一朝、村上弘一、生水真紀夫、井上正樹 子宮内膜症に対する新たな薬物療法の開発—子宮内膜症モデルにおけるダナゾール含有徐放性ゲルの効果 第48回日本不妊学会 2003/10/1~2 東京
3. 野村一人、篠原一朝、可西直之、村上弘一、生水真紀夫、井上正樹 子宮内膜症に対する薬物療法の開発—子宮内膜症モデルにおけるダナゾール含有徐放性ゲルの効果 第56回日本産科婦人科学会 2004/4/10~13 東京
4. Nomura K, Murakami K, Shozu M, Shinohara K, Kasai T, Nakama T, Nakamura T, Kawabata R, Yui N, Inoue M A new therapy for endometriosis: regression of endometriosis in a rat model following local application of danazol-loade

hyaluronic acid hydrogel.
Maastricht

World congress on Endometriosis 2005/9/14~17

(3) 出版物

なし

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし