

論文内容の要旨

**Impaired SREBP1-mediated regulation of lipid metabolism promotes
inflammation in chronic endometritis**

SREBP1による脂質代謝調節の障害は
慢性子宮内膜炎における炎症を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

大学院生 松田 繁

Frontiers in Immunology (2025.6.5) 掲載

背景

慢性子宮内膜炎（chronic endometritis；CE）は、子宮内膜に軽度の慢性炎症が持続する疾患であり、無症状のことが多いが、流産を繰り返す不育症や不妊症との関連が指摘されている。CEの主な原因としては細菌感染が想定され、抗菌薬による治療が行われているものの、約25%では炎症が遷延し、耐性菌の問題もある。CEの持続的な炎症の背景には免疫異常や子宮内フローラの乱れが関与すると考えられているが、その詳細な分子機構は解明されていない。

エイコサペンタエン酸（eicosapentaenoic acid；EPA）は魚油由来の ω -3脂肪酸であり、細胞膜リン脂質への組み込みを介して抗炎症作用を発揮する。多価不飽和脂肪酸（PUFA）は生殖器に豊富に存在し、EPA摂取は妊娠成績向上と関連することが知られている。脂質代謝を調節するSREBP1（sterol regulatory element-binding protein 1）は免疫細胞の炎症制御にも関与し、その欠損は炎症を増強させることが分かっている。

脂質代謝と炎症制御の関係はCEの新たな治療標的となり得ると考え、実験を行った。

方法

CEを模倣する新規マウスモデルを構築し、脂質代謝異常が炎症の持続や妊娠転帰に及ぼす影響を検討した。野生型およびSrebf1欠損マウスに対し、子宮内にLPS（lipopolysaccharide）を注入して慢性子宮内膜炎を誘導し、一部にはEPAを含む食餌を7日間与えた。免疫組織染色により、CD138陽性形質細胞およびCD45陽性免疫細胞の浸潤を評価し、炎症の程度を解析した。脂質代謝の変化はリポドミクスにより評価し、特にEPAおよびEPA含有リン脂質に注目した。さらに、RNA-seq解析により、炎症関連および脂質代謝関連遺伝子の発現変動を包括的に解析した。

加えて、不育症または不妊症のCE患者より採取した子宮内膜組織を用いて、同様の脂質異常の存在を検証した。

統計解析には適切な手法を用い、有意差の検出を行った。

結果

LPS注入によりヒトCEを模倣するマウスモデルが確立され、Srebf1欠損マウスではCD138陽性形質細胞の持続的蓄積とCD45陽性細胞の増加が認められ、炎症関連遺伝子の発現上昇が確認された。これらのマウスではEPA含有リン脂質が顕著に減少し、胎盤形成不全や血管新生障害を伴う流産が有意に増加した。一方、EPAを含む食餌補充により、EPA含有リン脂質の回復とともに子宮内膜の炎症および流産が軽減された。

さらに、CE患者の子宮内膜組織においてもEPA含有リン脂質の減少が確認され、マウスで得られた知見と一致する所見が得られた。

考察

本研究は、脂質代謝異常、特に EPA 含有リン脂質の減少が CE の炎症持続および流産の一因であることを明らかにした。SREBP1 欠損マウスでは、脂質代謝異常が CE 様病態を引き起こし、胎盤異常を介して流産に至る過程が確認された。EPA 補充により内膜のリン脂質組成が修復され、炎症と妊娠維持の双方が改善したことから、EPA が免疫調節および内膜機能維持に重要な役割を果たす可能性が示された。ヒト CE 患者でも同様の脂質異常が存在することから、脂肪酸代謝の異常が子宮内環境における慢性炎症を助長し、着床や妊娠継続に悪影響を及ぼすことが考えられた。今後、EPA など脂質代謝を標的とした介入が、抗菌薬とは異なる CE 治療の新たな戦略となる可能性がある。