

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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

Front Immunol. 2025;16:1547949.掲載

DOI: 10.3389/fimmu.2025.1547949

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、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、また、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。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。申請者らは、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仮説をたて、以下の実験を行った。

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。子宮内に LPS（lipopolysaccharide）を注入して CE を誘導し、一部のマウスには EPA を含む食餌を 7 日間与えた。免疫組織染色によって 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ピ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。

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、SREBP1 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って、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・減少した。

また、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。

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、脂質代謝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。

第二次審査では、実験における形質細胞数の蓄積・減少に関するメカニズム、 ω -3 脂肪酸による抗炎症作用の解析、炎症によって SREBP1 が発現するメカニズム等についての質問があり、いずれも的確に回答した。以上より、申請者らの論文は、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となることを初めて明らかにし、学位論文として価値あるものと認定した。