

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：子宮内膜症の病態解明、および予防・治療法の開発
2. 研究開発代表者：国立大学法人東京大学・大学院医学系研究科 産婦人科学 教授 大須賀穰
3. 研究開発の成果

本研究では、子宮内膜症の基礎・臨床において豊富な国際的研究業績を有する5名の研究者が連携・協力しながら子宮内膜症の病態解明と治療・予防法の開発を行う。まず、大須賀らは、子宮内膜症上皮細胞の分離培養に成功した。また、これらの細胞を更なる基礎的検討に使用できるように遺伝子導入し、不死化細胞を樹立した。これらの細胞の網羅的遺伝子解析により、子宮内膜症上皮細胞と子宮内膜上皮細胞が明らかに異なるクラスターを形成することを見出した。現在は、子宮内膜上皮細胞に比較して、子宮内膜症上皮細胞に高発現である分子 X と Y に関して、組織切片および子宮内膜症上皮細胞、間質細胞を用いて、基礎的検討を継続している。また、ビタミン D に関する検討においては、子宮内膜症 III/IV 期の患者の血清中 25-hydroxyvitamin D₃ 濃度は対照群に比し有意に低値であり、ビタミン D 欠乏と本症の関連が示唆された。また、子宮内膜症間質細胞を用いた検討で、子宮内膜間質細胞に対する影響を検討し、抗炎症作用、アポトーシス増強作用があることを示す結果を得ている。また、北脇らは、ERR α の代表的共役因子である PGC-1 α につき検討しているが、PGC-1 α が形成する複合体を抑制する薬剤について子宮内膜症間質細胞における作用を検討している。そのうちの一例が PGC-1 α 転写活性を抑制し、抗炎症や抗サイトカイン作用を発揮することを見出した。檜原らは、卵巣子宮内膜症の病態における microRNA の機能解析のために、miR-503 を強制発現させた培養卵巣子宮内膜症間質細胞を用いて検討を行った。その結果、miR-503 は培養卵巣子宮内膜症間質細胞の細胞増殖、細胞外マトリックス収縮能を抑制し、G0/G1 期における細胞周期の停止、アポトーシスを誘導することが明らかとなった。原田らは、慢性炎症との観点から子宮内膜症細胞における癌化に関する検討を行った。慢性骨盤内炎症を模したモデルマウスを用いて、エンドトキシンの反復刺激により、病巣組織の増大や組織内の炎症物質やサイトカインの増加を確認した。小林らは、子宮内膜症からの悪性化の早期発見のデバイス作成に取り組んでおり、光学経膣プローブの試作品を作成し、それを用いて安全性・診断精度確認のための前臨床試験を実施した。その結果、経膣プローブからの発熱は全く見られず、5 mm の肉片を介してもチョコレート嚢胞と癌化の鑑別は可能であった。さらに光学経膣プローブの改良と医療機器仕様の開発に対する臨床的アドバイスをを行いながら改良を進めているところである。

以上の成果に基づき、平成28年度も研究を継続し、子宮内膜症の病態解明を進めていくとともに、新たな予防・治療法の開発につなげていく。