

総括研究報告書

1. 研究開発課題名

幹細胞を標的にした子宮内膜症の病態解明と新しい薬剤評価システム・治療薬の開発

2. 研究開発代表者：

丸山 哲夫（慶應義塾大学 医学部 産婦人科学）

3. 研究開発の成果

ヒト手術検体から得られた子宮内膜細胞、hTERT 不死化子宮内膜腺上皮細胞、hTERT 不死化子宮内膜間質細胞、hTERT 不死化子宮内膜症細胞、ヒト高分化型腺癌由来腺上皮細胞（ISHIKAWA 細胞）、ヒト子宮内膜癌培養細胞（HEC-1）などにおいて、幹細胞特性を反映する side population (SP) 集団の存在とその特性について検討した。その結果、ヒト子宮内膜細胞においては、既報通り明確な SP 集団を認めた。その他の培養細胞においては、ヒト子宮内膜細胞程の明確な SP 集団は認められなかったが、ISHIKAWA 細胞においては少数の SP 集団が検出された。間葉系幹細胞からの「細胞転換」システムにより作成される間葉系由来内膜症様細胞についても、少数ながら SP 集団が検出された。本研究の目標のひとつとして、これらの子宮内膜関連 SP 集団に対して特異的に作用し幹細胞特性を消失・減弱させる候補薬剤を選定することが挙げられる。今後の計画を進めていくに際して、このように SP 集団に関する有用な基盤知見が得られた。

次に幹細胞特異的阻害作用を有する候補薬剤として、これまでの既報の情報から、幹細胞特性・機能と関連の深い、1) WNT/ β -Catenin シグナル阻害作用、2) 血管新生阻害作用、3) 上皮間葉転換 (EMT) 阻害/間葉上皮転換 (MET) 促進作用、のいずれかを有し、且つ臨床あるいは前臨床の場で使用されている薬剤を選定した。その中から候補薬剤を絞り込むための予備実験として、特に Ishikawa 細胞全体に対するアポトーシス誘導効果を含む細胞死効果の検証とその至適濃度の検討を行った。その結果、1) に分類される薬剤 A は低濃度においても増殖抑制・細胞死を惹起したが、1) に分類される別の薬剤 B や薬剤 C については高濃度においてもコントロールとほぼ差は無かった。非幹細胞画分と比べて幹細胞画分に対してより効果の高い薬剤を選定することが目的であることから、薬剤 A は構成細胞全てに細胞死効果があるという点でポジティブコントロールとして使用すると、この予備実験で細胞全体には顕著な細胞死効果を短期的には惹起させなかった薬剤 B や薬剤 C は、幹細胞特異的阻害薬剤の候補になると考えられた。このように、更なる解析への基盤情報が初年度は得られた。