

令和元年5月31日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11138

研究課題名(和文) エクソソームによる情報伝達により制御される子宮内膜症発症機構の解明

研究課題名(英文) Pathogenesis of endometriosis via endometrial stromal cell derived exosomes.

研究代表者

橋本 香映 (Hashimoto, Kae)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90612078

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症では正所性子宮内膜ですでになんらかの変化が生じており、子宮内膜由来エクソソームが腹腔内微小環境を変化させ、逆流月経血中の子宮内膜間質細胞を腹膜中皮に生着させるとの仮説のもと、初代培養した子宮内膜症症例の正所性子宮内膜細胞および不死化子宮内膜細胞株からのエクソソーム回収を行なった。不死化細胞株由来エクソソームは腹膜中皮細胞の細胞間隙を拡大させたが、子宮内膜細胞における浸潤能の増加は認められなかった。初代培養した子宮内膜症由来子宮内膜間質細胞では浸潤能の増加するものが認められ、浸潤能の高い内膜細胞由来のエクソソームを正常子宮内膜細胞に添加した場合の効果については今後の検討課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症の発症および進展に関わる腹腔内微小環境の変化についてエクソソームに着目して検討を行った報告はなく、子宮内膜症におけるエクソソームによる細胞間情報伝達機構の解明は子宮内膜症発症のメカニズムに対する全く新しい知見をもたらす可能性があり、その知見により子宮内膜症治療の新たなターゲットの創出につながる可能性がある。

子宮内膜症の発生頻度(生殖期女性の約10%)、月経痛や不妊などの症状を有する率(内膜症病変のある患者の35-50%)を留意すると、新規治療により子宮内膜症を克服できれば労働損失・医療費などの社会負担を軽減できるのみならず、多くの女性のQOL改善に貢献することができる。

研究成果の概要(英文)：On the hypothesis that endometrial cell derived exosomes change the intraperitoneal microenvironments and permit to implant retrograde menstruation cells onto peritoneum, we focused on exosomes produced from eutopic endometrium. Exosomes were isolated from eutopic endometrial stromal cells in endometriosis patients and immortalized endometrial stromal cells. Exosomes from immortalized endometrial stromal cells reduced the cell-cell contact between human peritoneal mesothelial cells, but did not increase the endometrial stromal cell invasion. On the other hand, some of endometrial stromal cells from endometriosis patients showed invasive capacity.

These result suggest that exosomes from endometrium has some effect in intraperitoneal microenvironments, but the effect to endometrial cells are issue for further studies.

研究分野：子宮内膜症

キーワード：子宮内膜症 エクソソーム



Ky...  
 v...  
 O...  
 r...  
 s-0...  
 S...  
 (2)

hESC sbq  
 hESC W cyclicAMP

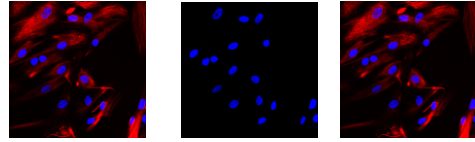
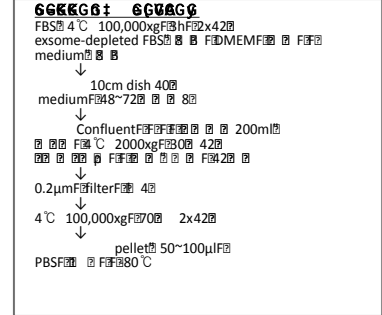


図2 上皮細胞の混入有無の確認

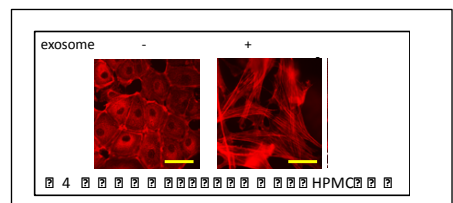
hESC V...  
 f...  
 b...  
 (3)  
 L...  
 K...  
 K...  
 p...  
 (4)

hESC...  
 &...  
 hTERT...  
 HPMC... y@



PKH67(Sigma) r...  
 Alexa-555 Phalloidin (Invitrogen) r...  
 (5)  
 HPMC y...  
 phalloidin

PKH67(Sigma) r...  
 Alexa-555 Phalloidin (Invitrogen) r...  
 HPMC v... 3



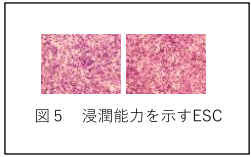
in vitro invasion assay  
 boyden chamber y...  
 TNF chemoattractant sbq...  
 boyden chamber

TN  
 S...  
 y...  
 M...  
 O...  
 K...  
 K...  
 K...  
 K...

Mnjj... q

CD63 v~ CD81

HPMC (K V ) K V Q V W  
 HPMC y 8 6 b j HPMC Ө q HPMC  
 v c K 0 3 . Ө n v b j s Ө E  
 v HPMC y K 0 3 W s Ө V K 0 f »  
 Es 9 y C N r M n j } In vitro invasion assay: Ө j  
 boyden chamber y Ө j K M b q K V f  
 Ө j m Ө M TNF chemoattractant sbq  
 6 E b j Ө j boyden chamber Ө j K M j }  
 C N K h Ө E y v m v  
 Ө M j } K 0 f Ө E v  
 Ө y C N r M n j j k u Ө b j s t .  
 T y S K Ө E u b r m  
 Ө M (& ) y Q u m Ө K V  
 T d Ө j Ө Ө y r z O s y Ө V  
 Q t n Ө K 0 Ө y Ө m z  
 Ө Ө Q Ө Ө Ө r y ...  
 K y Ө Ө M }



u E k u  
 Ө Ө 0 Ө  
 Ө Ө 4 Ө

Expression pattern of membrane proteins in endometrial stromal cells from women with endometriosis. Yamashita, S. Hashimoto, K. Yoshimura, A. Sawada, I. Matsumoto, Y. Kodama, M. Mabuchi, S. Sawada, K. Kimura, T. J 70 u Ө L s 5.10-13/18 H  
 iTRAQ Ө Ө j Ө K V Ө Ө Ө Ө Ө y Ө .  
 Ө . Ө . Ө [ . J 28 u Ө Ө s 8.19/17 IW  
 Ө P C O y Ө Ө Ө W Ө > . Ө . Ө . Ө 5.13/17  
 V . Ө . Ө [ . J 17 u Ө s Ө  
 Prevalence of a family history of ovarian and breast cancer among patients with ovarian or peritoneal cancer. Yamashita, S. Hashimoto, K. Kodama, M. Mabuchi, S. Sawada, K. Kimura, T. J 69 u Ө L s 4.13-16/17 Ө

Ө Ө 0 Ө  
 Ө Ө Ө Ө 0 Ө  
 j  
 E .  
 Ө  
 " .  
 l o e  
 Ө Ө  
 y .  
 Ө Ө 0 Ө

い  
E.  
X  
"  
Ice  
ç  
y.

hy S  
ub

い

(1)D

あ  
Sawada Kenjiro  
v  
v  
E  
ke 8 ¥ 00452392

e  
Mabuchi Seiji  
IW  
い  
fi  
ke 8 ¥ 00452441

n  
Matsumoto Yuri  
AE 1  
fi  
ke 8 ¥ 90756488

(2)E

ý  
Yamashita Saya

á\ v \ ž \ y ù s ù vDq ò dyrdyjl \ y ò TN y ù v  
oOh y Cgu v . pyzpy TN v d at ù ž ž v > d }