

令和 3 年 5 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09266

研究課題名(和文) 卵巣自家移植の最適化条件決定の為の腹壁子宮内膜症病巣の組織構築の検討

研究課題名(英文) Investigation of tissue architecture of abdominal wall endometriosis for ovarian autologous transplantation to abdominal wall

研究代表者

本田 律生 (Honda, Ritsuo)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・臨床教授

研究者番号：10301376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症患者と健常者の子宮内膜組織内の分子動態を解析・比較し患者特異的に発現している分子を明かにする事により、異所性に組織生着が生じる機序について基礎的検討を行った。健常者および子宮内膜症患者における分子動態の解析を行う目的で、子宮内膜組織 各6検体(増殖期3検体・分泌期2検体・月経期1検体)に対する免疫組織化学解析を行った。マーカーとして E-Cadherin、Vimentin, さらに増殖マーカーとして Ki67を各々使用した。子宮内膜症患者の上皮細胞においては間葉系性質が強くなっており、子宮内膜層の予防には間葉系性格の上皮系性格への矯正が有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性のQOLを低下させている子宮内膜症に対する、予防あるいは進行の抑制を従来のホルモン療法に頼ることなく、分子生物学的機序に則った新たな治療戦略を考える嚆矢になる研究結果であると考えられた。しかしながら、新たな薬物療法を開発するにあたっては、その効果や投与経路を含めて実験動物による検討がまず行われるべきと考えられる。

研究成果の概要(英文)：About the mechanism of ectopic tissue engraftment by analyzing and comparing the molecular dynamics in the endometrial tissue of endometriosis patients and healthy subjects and clarifying the molecules that are specifically expressed in the patients. A basic study was conducted. Immunohistochemical analysis was performed on 6 endometrial tissues (3 proliferative, 2 secretory, and 1 menstrual period) for the purpose of analyzing the molecular dynamics of healthy subjects and endometriosis patients. He used E-Cadherin as an epithelial marker, Vimentin as a mesenchymal marker, and Ki67 as a proliferation marker. The epithelial cells of patients with endometriosis have stronger mesenchymal properties, and it was considered that correction of the mesenchymal system to the correct epithelial system is useful for the prevention of the endometrial layer.

研究分野：生殖医学

キーワード：子宮内膜症 上皮間葉転換

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんサバイバーの卵巢機能温存が将来がん完治後の妊孕性温存につながる事が、体外受精胚移植技術の発展とともに問題視されるようになった。

### 2. 研究の目的

がん治療の進歩にともないがんサバイバーが増加する一方、治療に伴う妊孕性の喪失が問題となっている。近年、若年がん患者の治療前に、配偶子(卵子、精子)、胚、性腺(卵巢および精巣)の凍結が行われるようになった。しかし、寛解後の挙児希望時に凍結未受精卵子を融解した場合には受精率が低く、融解後卵巢組織の同所性自家移植では組織生着率が低いことが問題である。一方、凍結卵巢組織の融解後の異所性自家移植が少数例報告されるようになり、腹壁直下の腹膜や結合織内に移植したのち採卵まで至った例が報告されている。今回の研究では、この妊孕性温存を目的とした卵巢組織の凍結・緩解後の自家移植部位として腹壁直下の結合織を想定し、同部位における血流や病巣形成の組織学的特徴について検討することによって、卵巢異所性自家移植における高い組織定着性と卵巢機能の回復が期待できる移植法の確立が目的である。

### 3. 研究の方法

女性がん患者に対する凍結・融解卵巢組織の自家移植を腹壁皮下に行うことを想定して、組織生着性と卵巢機能開腹に関する基礎的検討を開始した。移植された組織片の生着のためには、がん組織の転移・生着の際にみられる上皮間葉転換(EMT)機構が、生着後の血流確保には必須と考えられる。このEMTは、良性疾患である子宮内膜症においてもその組織発生や進展に深く関与していることが報告されるようになっている。即ち、多くの女性において月経血の腹腔内への逆流が起こっており、月経時に卵巢や腹膜に多量の月経血が播種されているが、特定の女性のみにも異所性の子宮内膜症病巣が形成される原因、また更にそれが月経時疼痛の原因となっている可能性については未知であり、子宮内膜症患者と健常者の子宮内膜組織内の分子動態を解析・比較し患者特異的に発現している分子を明かにする事により、異所性に組織生着が生じる機序について基礎的検討を行った。はじめに、健常者における分子動態の解析を行う目的で子宮内膜組織6検体(増殖期3検体・分泌期2検体・月経期1検体)に対する免疫組織化学解析を行うこととした。上皮マーカーとしてE-Cadherin、間葉マーカーとしてVimentin、さらに増殖マーカーとしてKi67を各々使用した。

### 4. 研究成果

女性がんサバイバー患者に対する凍結・融解卵巢組織の自家移植を腹壁皮下に行うことを想定して、組織生着性と卵巢機能開腹に関する基礎的検討を行った。移植された組織片の生着のためには、がん組織の転移・生着の際にみられる上皮間葉転換(EMT)機構、生着後の血流確保には必須と考えられる。このEMTは良性疾患である子宮内膜症においてもその組織発生や進展に深く関与していることが報告されるようになっている。即ち、多くの女性において月経血の腹腔内への逆流が起こっており、月経時に卵巢や腹膜に多量の月経血が播種されているか、特定の女性のみにも異所性の子宮内膜症病巣が形成される原因、また更にそれが月経時疼痛の原因となっている可能性については未知であり、子宮内膜症患者と健常者の子宮内膜組織内の

分子動態を解析・比較し患者特異的に発現している分子を明かにする事により、異所性に組織生着が生じる機序について基礎的検討を行った。健常者における分子動態の解析を行う目的で子宮内膜組織 6 検体 (増殖期 3 検体 ・分泌期 2 検体 ・月経期 1 検体)に対する免疫組織化学解析を行うこととした。上皮マーカーとして E-Cadherin、間葉マーカーとして Vimentin、さらに増殖マーカーとして Ki67 を各々使用し検討した結果、女性の性周期の変化とともに上皮系マーカーと間葉系マーカーの発現強度が異なることがあきらかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ritsuo Honda and Hidetaka Katabuchi
2. 発表標題 Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in patients with endometriosis.
3. 学会等名 SEUD 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高石 清美 (Takaishi Kiyomi) (00601303)	熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師  (17401)	
研究分担者	片淵 秀隆 (katabuchi hidetaka) (90224451)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授  (17401)	
研究分担者	伊藤 史子 (itou Fumiko) (90648271)	熊本大学・医学部附属病院・助教  (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------