

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09268

研究課題名(和文) 子宮内膜症における子宮腔内細菌叢の同定と細菌環境が不妊医療に及ぼす影響

研究課題名(英文) Relationship between intrauterine infection and endometriosis and its association with infertility

研究代表者

カーン カレク (Khan, Khaleque)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60336162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：53例の内膜症と47例のコントロール(非内膜症)から採取した子宮内膜検体と内膜症検体を採取した。手術前にLVFX(レボフロキサチン)、あるいはGnRH-a(アゴニスト)投与している。16S eDNAメタゲノム解析によるとLVFXかそれともGnRH-a+LVFXを投与した例では未投与群と比較して、多くの細菌属の構成要素が有意に低下していた。さらにCD138抗体を用いた免疫組織解析では、GnRH-a投与群と比較してGnRH-a+LVFX併用群では、慢性子宮内膜炎の出現頻度が有意に低下していた($p=0.041$)。これらの結果からGnRH-a+LVFX併用で生殖能力を改善するのかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

通常ホルモン治療では様々な副作用があります。私共の研究では内膜症の発生に関する新しいメカニズムを報告しました。また非ホルモン治療として抗生物質が内膜症の治療に有効であり、不妊症の改善に役立つ可能性があります。

研究成果の概要(英文)：We investigated the intrauterine microbial colonization in endometrial samples. Endometrial and endometriotic samples were collected from 53 women with endometriosis and 47 control women and were treated with levofloxacin (LVFX), or GnRH-a before surgery. 16S rDNA metagenome assay indicated that treatment with either of LVFX or GnRH-a+LVFX significantly decreased some components of major bacterial genera comparing to untreated group. These findings corresponded with decreases tissue inflammation. Immunohistochemical analysis with antibody against CD138 indicated that the occurrence rate of chronic endometritis was significantly decreased after GnRH-a+LVFX treatment comparing to GnRH-a treatment group ($P=0.041$). These findings suggest the effectiveness of a broad-spectrum antibiotic, as a non-hormonal agent, in improving uterine infection in human endometriosis. Future study is needed to confirm the validity of antibiotic treatment in improving fertility outcome in women with endometriosis.

研究分野：Reproductive diseases and infertility

キーワード：endometriosis uterine infection metagenome assay tissue inflammation chronic endometritis

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開発当初の背景

子宮内膜症は子宮内腔以外に子宮内膜組織が存在することにより生じる疼痛や不妊症の原因となる疾患であり、女性の6-10%に認められる頻度の高い疾患である。子宮内膜症の病態は未だ不明であり、複合的な要因により発症・進展しており一つの病因で説明することは困難である。研究代表者らは長年にわたり子宮内膜症の病態について詳細な検討を重ねてきた。特に子宮内膜症が子宮内膜や骨盤局所において、生殖機能障害をもたらすほどの炎症作用を惹起すること(Khan et al, *Fertil Steril*, 2004; *Hum Reprod*, 2005; *Hum Reprod* 2004; *Hum Reprod*, 2008; *Gynecol Obstet Invest*, 2009; *Fertil Steril*, 2010)や、子宮内膜症における免疫・内分泌クロストークや炎症と局所の組織ストレス反応の負のスパイラルの存在について示している(Khan et al, *Reprod Sci*, 2015; *Hum Reprod*, 2013)。また、内分泌機構と炎症が子宮内膜症の病態形成に大きく関与していることを明らかにしている(Khan et al, *Hum Reprod*, 2004, *AJRI*, 2008)。さらに細菌性エンドトキシンであるリポポリサッカライド(LPS)が炎症の初期トリガーとしてTLR4受容体を介して子宮内膜症の増殖に関与していることを明らかにしてきた(Khan et al, *Fertil Steril*, 2010; *Hum Reprod*, 2012)。LPSの由来として、子宮内膜症の月経血では大腸菌(*E.coli*)が高頻度に検出され、月経血や腹水中のエンドトキシン濃度は有意に亢進している(Khan et al, *Fertil Steril*, 2010)。これらは、腔内細菌叢に存在する微生物が上行性に子宮腔内に侵入していることを示唆している。*E.coli*が月経血に混入する機序のひとつとして、子宮内膜症では月経血あるいは腹水中のPGE2濃度が上昇しており、これらが直接的な細菌増殖促進作用あるいは間接的な免疫抑制作用を引き起こすことにより、*E.coli*の増殖に関与していると報告している(Khan et al, *Hum Reprod*, 2012)。また抗菌ペプチドであるヒトβ-defensin-1(HBD-1)およびSLPIの子宮内膜における発現が月経期に低下することを確認しており、これらは内膜症における細菌コンタミネーションに関与している可能性がある(Khanら日本エンドメトリオーシス学会誌, 2012)。

2. 研究目的

これら10年にわたる検討から、研究代表者は子宮内膜症の新たな病態仮説として「細菌コンタミネーション仮説」を提唱している。本仮説は国内外から注目を集めており、学会シンポジウムや総説を発表している(Khan et al, *AJRI* (review), 2008; *Inflamm Immun* (review), 2007; *Gynecol Obstet Invest* (review), 2009; *Fertil Steril*, 2010)。最近では子宮腔内への細菌のコロニー形成が慢性子宮内膜炎を引き起こすことを示している(Khan et al, *Hum Reprod*, 2014)。これらの検討結果に基づいて、子宮内膜症患者に対するGnRHアナログ療法による腔や子宮内膜における細菌増殖能や炎症への影響について検討したところ、GnRHa療法は腔内のアルカリ化を促し、コロニー形成を引き起こすことを見出した。さらにGnRHa投与は子宮腔内においてもコロニー形成や局所の炎症を誘導させた(Khan et al, *Hum Reprod*, 2014)。

子宮内膜症における不顕性感染の頻度とその臨床的意義について、子宮内腔由来検体を用いて細菌培養とPCR法による詳細な検証実験を行う。子宮内膜症へのGnRHa療法は不顕性感染を助長している可能性があり、これらは子宮内膜症の潜在的活動性の維持や再発に関与しているかもしれない。そこで研究代表者らは臨床応用への端緒として、GnRHa療法に抗菌薬を併用する新たな治療法を提案し、子宮内腔への細菌コンタミネーションや子宮内膜炎の発症が低減されるかどうかを検証を行う。・着床障害の病態解明に向けた子宮内細菌叢メタゲノム解析(2019-2020年度研究計画)

生殖補助医療における着床障害の原因の一つとして子宮内膜炎の関与が報告されている (Bouet et al, *Fertil Steril*, 2016)。臨床的に顕在化しない子宮内膜炎が、ART によってもなかなか妊娠が成立しない原因となると考えられる (Haahr et al, *Hum Reprod*, 2016)。次世代シーケンサーなどの分子学的研究手法の進歩により、細菌の 16s rDNA を網羅的に解析するメタゲノム解析を行うことで通常の細菌培養検査では検出することのできない菌の同定が可能となったが、子宮内細菌叢の分子生物学的手法による解析と ART による治療成績との関連については明らかではない。本研究では子宮内膜検体のメタゲノム解析を行い子宮内細菌叢について同定し、腔内 pH、ART による着床率および流産率との関連性を検討する。

子宮腔内および腔内における不顕性感染が子宮内膜症発症進展を引き起こすという概念は、研究代表者らがこれまで独自に研究で導き出した子宮内膜症病態に関する新たな仮説である。これは、「細菌コンタミネーション仮説」として国内外の学術誌や学会シンポジウムで発表しており、高い評価を得ている。これまでに霊長類での内膜症研究で腸管炎症と腹腔内 *E.coli* の増加が指摘され、体外受精の臨床においても妊娠の有無と子宮内腔のエンドトキシン濃度との相関が認められている (Bailet et al, *Hum Reprod* 2002, Kamiyama et al, *Fertil Steril*, 2004)。しかしながらヒトにおける子宮内膜症病態形成に関わる不顕性生殖組織感染と臨床での薬物療法の意義について研究したものはこれまでにない。本研究で得られる結果から、ART 治療成績の改善への糸口を掴むのみならず、子宮内膜症の病態形成機序解明あるいは再発予防の観点から新たな治療法の開発の一助となる基礎的知見が得られる。

3. 研究方法

インフォームドコンセントを得て、(A)腹腔鏡手術を受ける子宮内膜症患者(III-IV 期)、(B)非子宮内膜症コントロール(子宮筋腫患者)を対象とし、それぞれ以下の 4 群(各 20 例)に割り付ける。Group I:無治療、Group II:GnRHa 単独投与(3-4 サイクル)、Group III:レボフロキサシン (500 mg/日、5 日間投与)、Group IV(GnRHa+レボフロキサシン(同 5 日間投与)併用*レボフロキサシン併用は、血中 E2 レベルが十分に低下したと考えられる、GnRHa 投与後 3 サイクルから開始する。

(2) 子宮内膜検体採取法 検体の採取は各薬物療法の投与開始前と治療後に行う。検体採取にはコンタミを最小限に防ぐため無菌操作で行う。採取後検体は-80°C 冷凍庫にすぐに保存する。

(3) 腔内 pH の測定 婦人科的診察時に pH 測定用紙を腔内に挿入し、比色法により腔内 pH の測定を行う。正常の腔内 pH は 3.8~4.5 であるため、pH 4.5 をカットオフ値とする。

(4) 内膜検体における細菌 DNA の発現解析 内膜検体から DNA 抽出を行い、PCR 法で 16SrRNA を用いた細菌特異的 DNA の検出を行う。

(5) 免疫組織化学法による子宮内膜炎の検出 対象が腹腔鏡手術を受ける際に子宮内膜を採取する。子宮内膜における形質細胞や好中球について免疫組織化学法(抗 CD138 抗体、抗 myeloperoxidase 抗体)を用いて評価し、Kiviat らのクライテリアを用いて子宮内膜炎の有無を診断する。

4. 研究成果

16S eDNA メタゲノム解析によると LVFX かそれとも GnRH-a + LVFX を投与した例では未投与群と比較して、多くの細菌属の構成要素が有意に低下していた。

CD68、CD31 および Ki-67 抗体を用いた免疫組織染色での解析では、GnRH-a かそれとも LVFX を投与した例では、内膜症患者から得られた正所性内膜および異所性内膜のいずれも組織での炎症、微小血管密度および細胞増殖は有意に低下していた。

これらの所見は卵巣内膜症性嚢胞での組織学的に証明された形態学的改善と一致していた。

さらに CD138 抗体を用いた免疫組織解析では、GnRH-a 投与群と比較して GnRH-a + LVFX 併用群では、慢性子宮内膜炎の出現頻度が有意に低下していた ($p=0.041$)。これらの結果から GnRH-a + LVFX 併用で生殖能力を改善するのかもしれない、

これらの所見は、非ホルモン剤としての広域抗生物質がヒト子宮内膜症の子宮内感染の改善に効果的なことを示唆する。内膜症患者の妊孕能改善に抗生剤治療が有効かどうかを調べるためにはさらなる研究が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Khan KN, Ogawa K, Iwasa K, Kuroboshi H, Okimura H, Koshiba A et al.	4. 巻 45(6)
2. 論文標題 A targeted educational program improves the fundamental knowledge on menstrual pain and endometriosis in young women: The Endometriosis Awareness Promotion Project	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 1216-1229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2022.07.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Mori T	4. 巻 11
2. 論文標題 Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Clin Med.	6. 最初と最後の頁 4057-4086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11144057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 21
2. 論文標題 Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 e12421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J.	4. 巻 21
2. 論文標題 Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 2421-2426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb.2.12421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Ishimaru T, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Kitawaki J.	4. 巻 86
2. 論文標題 Decreased occurrence of endometriosis in women with Chlamydia trachomatis infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 13498-13503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Muto H, Masumoto H, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Teramukai S, Matsuda K, Nakashima M, Kitawaki J.	4. 巻 264
2. 論文標題 Levofloxacin or GnRHa treatment decreases intrauterine microbial colonization in human endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 103-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2021.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Teramukai S, Matsuda K, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 36(6)
2. 論文標題 An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Reprod	6. 最初と最後の頁 1574-1589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/deab090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Ogawa K, Mori T, Ogi H, Itoh K, Kitawaki J	4. 巻 15(11)
2. 論文標題 Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Ogawa K, Mori T, Ogi H, Itoh K, Kitawaki J	4. 巻 15 (11)
2. 論文標題 Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0242246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242246	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Kitawaki J	4. 巻 105(11)
2. 論文標題 Letter to Editor: Evidence in support for the progressive nature of ovarian endometriomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, Teramukai S, Matsuda K, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 -
2. 論文標題 An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/deab090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Muto H, Koshiba A, Kuroboshi H, Saito S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 104
2. 論文標題 Differential levels of regulatory T-cells and T-helper-17 cells in women with early and advanced endometriosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 4715-4729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00350	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Mori T, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 343-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2019.03.210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Sakabayashi S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 38(6)
2. 論文標題 Association between FOXP3+ regulatory T-cells and occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and dermoid cysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 857-869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2019.01.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 634-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Koshiba A, Kuroboshi H, Sakabayashi S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J.	4. 巻 Jan 31
2. 論文標題 Association between FOXP3+ regulatory T-cells and occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and dermoid cysts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 「-」
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2019.01.011.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J.	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online	6. 最初と最後の頁 634-646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.015.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Yamamoto K, Fujishita A, Muto H, Koshiba A, Kuroboshi H, Saito S, Teramukai S, Nakashima M, Kitawaki J.	4. 巻 May 1
2. 論文標題 Differential levels of regulatory T-cells and T-helper-17 cells in women with early and advanced endometriosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab.	6. 最初と最後の頁 「-」
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00350.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Hiraki K, Kitajima M, Nakashima M, Fushiki S, Kitawaki J.	4. 巻 17(2)
2. 論文標題 Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis (review).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 125-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12083.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima M, Khan KN, Harada A, Taniguchi K, Inoue T, Kaneuchi M, Miura K, Masuzaki H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve (review).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Biosci (Elite Ed).	6. 最初と最後の頁 92-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 22件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2. 発表標題 Pathogenesis of human adenomyosis: current understanding and its association with infertility (educational lecture)
3. 学会等名 The 44th Japan Endometriosis Congress (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Mori T
2. 発表標題 Role of innate and adaptive immunity in endometriosis (educational lecture)
3. 学会等名 The 37th Annual Meeting of the Japan Society of Reproductive Immunology (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2. 発表標題 An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis: an implication in infertility
3. 学会等名 The 12th Conference on Hormone-Dependent Gynecologic Diseases (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2. 発表標題 Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis
3. 学会等名 The 9th Asian Congress on Endometriosis (9th ACE) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2 . 発表標題 Current status, development and problems of adolescent endometriosis
3 . 学会等名 The Annual Scientific Congress of Vietnam Association of Gynecology & Obstetrics (招待講演)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2 . 発表標題 Adolescent endometriosis: its development and problems in Asia
3 . 学会等名 The 1st International Conference of Endometriosis Adenomyosis Society of Bangladesh (EASB) (招待講演)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J, Mori T
2 . 発表標題 Levofloxacin and GnRHa treatment decreases intrauterine microbial colonization in women with endometriosis.
3 . 学会等名 The 14th World Congress on Endometriosis (招待講演)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Khan KN
2 . 発表標題 Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis
3 . 学会等名 ASEA Masterclass Seminar (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 Khan KN
2. 発表標題 Role of EMT in adenomyosis and its association with infertility
3. 学会等名 Singapore National OBGY Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Khan KN
2. 発表標題 Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis
3. 学会等名 FOGSI International Endometriosis Conference (IEC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Khan KN
2. 発表標題 Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis
3. 学会等名 The 14th World Congress on Endometriosis (14th WCE) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Khan KN
2. 発表標題 Levofloxacin or GnRHa decreases uterine infection, tissue inflammation, cell proliferaiton and angiogenesis in human endometriosis
3. 学会等名 The 14th World Congress on Endometriosis (14th WCE) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J
2. 発表標題 Adolescent endometriosis: current status and problems in endometriosis
3. 学会等名 The 32nd Vietnam National Congress of Obstetrics and Gynecology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J
2. 発表標題 Differential occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and non-endometrioma
3. 学会等名 Taiwan Endometriosis Society2019 International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J
2. 発表標題 Role of epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis
3. 学会等名 Taiwan Endometriosis Society2019 International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J
2. 発表標題 Bacterial contamination hypothesis: a new concept in endometriosis
3. 学会等名 The 8th Asian Conference on Endometriosis (8th ACE) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J
2. 発表標題 Adolescent endometriosis: etiology and development
3. 学会等名 The 26th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology (AOFOG) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J.
2. 発表標題 Role of epithelial-mesenchymal transition in human adenomyosis
3. 学会等名 The 4th Annual Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Okimura H, Kitawaki J.
2. 発表標題 Bacterial contamination in endometriosis: a re-confirmation by molecular method
3. 学会等名 The 7th Asian Congress of Endometriosis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J.
2. 発表標題 Occult microscopic endometriosis
3. 学会等名 European Society of Gynecologic Endoscopy Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Kitawaki J.
2. 発表標題 Adolescent endometriosis: current status and its problems in Asia
3. 学会等名 Endometriosis Seminar at the University of Philippines (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Okimura H, Kitawaki J.
2. 発表標題 Pathogenesis of adenomyosis and its association with infertility
3. 学会等名 The 40th Japan Endometriosis Congress (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 Khan KN	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 23
3. 書名 Endometriosis and adenomyosis	

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Tanaka Y, Kitawaki J	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier Inc.	5. 総ページ数 15
3. 書名 Immunology of endometriosis	

1. 著者名 Khan KN, Fujishita A, Tanaka Y, Kitawaki J	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Elsevier Inc	5. 総ページ数 12
3. 書名 Immunology of Endometriosis	

1. 著者名 Khan KN, Ogawa K	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Nakayama Shoten	5. 総ページ数 16
3. 書名 Endometriosis and Adenomyosis	

1. 著者名 Khan KN, Kuroboshi H, Fujishita A	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Diagnosis and Treatment Company	5. 総ページ数 22
3. 書名 Obstetrics and Gynecology	

1. 著者名 Khan KN	4. 発行年 2018年
2. 出版社 The Springer publishing Co.	5. 総ページ数 12
3. 書名 Uterine fibroids and adenomyosis	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------