

機関番号 : 12601

研究種目 : 基盤研究 (C)

研究期間 : 2008 ~ 2010

課題番号 : 20591908

研究課題名 (和文) 子宮内膜症の病因、病態における各種免疫担当細胞の役割の解明

研究課題名 (英文) The role of immune cells in endometriosis

研究代表者

大須賀 穰 (OSUGA YUTAKA)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 80260496

研究成果の概要 (和文) : ライフスタイルの変化にともない、子宮内膜症が生殖年齢女性の妊孕性を減弱させる大きな原因の一つとなっている。しかしながら、本疾患は発症・進展機序が不明で予防・治療に苦慮している。今回の研究では、4つの課題について検討した。(1)子宮内膜症の局所環境として知られている炎症が各種サイトカインを介して子宮内膜症間質細胞からの CCL20 産生を増やして Th17 を局所に集積させることが示唆され、これには IL-17A を介するフィードフォワード作用も関与していると考えられた。(2)TGF β は ESC の PAR2 発現を促進し、proteinase による IL-6 産生を増強することにより子宮内膜症を進展させることが示唆された。(3)IL-17F は IL-8, COX2 の発現を促進し、TNF α との同時添加により相乗的に IL-8 産生を促進した。(4)IL-1 β , TNF α はアクチビンの産生を促進し、かつ、アクチビンは IL-6, PAR2 の発現を促進した。よって、アクチビンが炎症の増幅因子として子宮内膜症の進展に関与していることが示唆された。以上をまとめると、子宮内膜症における免疫と炎症の新たなメカニズムを明らかにすることができた。これらのメカニズムは今後の治療選択において新たなターゲットとなる可能性が期待でき、将来的には女性の妊孕性の改善、QOL の改善などに寄与すると考えられる。

研究成果の概要 (英文) :

(1) In a novel paradigm of T cell differentiation, type 17 T helper (Th17) cells may play a significant role in endometriosis, a chronic inflammatory disease. Our findings suggested that the CCL20/CCR6 system is involved in the migration of Th17 cells to endometriotic tissues and that proinflammatory cytokines contribute to the development of endometriosis via up-regulation of CCL20 secretion from endometriotic stromal cells. (2) Proteinase-activated receptor 2 (PAR2) is a G-protein-coupled receptor that is activated by several serine proteases. PAR2 activation in endometriotic stromal cells (ESCs) has been implicated in the development of endometriosis but the regulatory mechanism of PAR2 expression in ESC is unknown. In view of significant roles of PAR2 and IL-6 in endometriosis, our finding that TGF- β 1 induced increase in PAR2 expression in ESC may be an elaborate mechanism that augments the progression of the disease. (3) IL-17F increased the secretion of IL-8 from ESCs, and the effect was inhibited by antibodies for IL-17 receptor A and IL-17 receptor C. Tumor necrosis factor α (TNF- α) synergistically enhanced IL-17F-induced increase in IL-8 secretion from ESCs. The IL-17F increased the gene expression of IL-8 and COX2 in ESCs. These findings suggest that IL-17F may stimulate the development of endometriosis by up-regulation of IL-8 and COX2. (4) Inflammatory stimuli, interleukin (IL) -1 β , and tumor necrosis factor (TNF) - α induced

inhibin/activin- β A subunit mRNA and activin-A protein expression in EoSC. Additionally, activin-A enhanced EoSC proliferation and increased the expression of IL-6 and protease-activated receptor (PAR)-2 mRNA. An in vitro study revealed that activin-A, which is induced by IL-1 β or TNF- α , might promote endometriosis by stimulating IL-6 and PAR-2 mRNA expression and increasing the proliferation of EoSC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：産婦人科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮内膜症、免疫、炎症

1. 研究開始当初の背景

ライフスタイルの変化に伴い結婚年齢、出産年齢が高齢化している。このため、妊娠希望時には生殖年齢に好発する各種疾患を罹患している女性が少なくない。特に、子宮内膜症は子宮筋腫と同様に生殖年齢の女性に高頻度に発症し、全国で10万人以上の患者が通院しているとされている。子宮内膜症は解剖学的ならびに生化学的な機序により妊孕性を減弱させることが知られており、不妊症の代表的な原因でもある。よって、子宮内膜症を予防・治療することが、本邦における挙児希望年齢の女性の妊孕性を向上することに寄与すると考えられる。しかしながら、子宮内膜症は謎の疾患とも言われており、その発症・進展機序については不明な部分が多く、免疫・遺伝・環境など種々の要因が関与していると言われている。子宮内膜症の発症としていわゆる逆流月経血移植説が広く信じられているが、ほとんどの女性に認められる逆流血中の子宮内膜組織が何故一部の女性にのみ生着・増殖するのかが大きな問題となっている。このことより子宮内膜症では局所において子宮内膜の移植を受け入れやすくする免疫学的寛容が機能していると推測されている。同時に、子宮内膜症は慢性炎症性疾患としての性格も備えており、局所での免疫学的反応は炎症を介して子宮内膜症の進展を促進すると考えられている。子宮内膜症患者の腹腔内貯留液内ではサイトカン、成長因子などの液性成分や細胞成分が変化しており、またそれらが複雑に関与しあい、子宮内

膜症の発症、進展に寄与していると考えられている。具体的には、活性化マクロファージ、肥満細胞、リンパ球、好酸球などの炎症細胞や、transforming growth factor (TGF)- β , tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10などの炎症性サイトカンの増加を認めている。本研究では、子宮内膜症における免疫と炎症の役割を明らかにするために下記の検討を行うこととした。

2. 研究の目的

(1)我々はこれまで子宮内膜症組織においてTh細胞系の反応が子宮内膜症の進展に関係していると考え、なかでもTh2細胞、Th17細胞の重要性を示してきた。Th17細胞については同細胞より特異的に産生されるIL-17Aが子宮内膜症間質細胞(endometriotic stromal cells, 以下ESCと略)の増殖、cyclooxygenase-2発現、ならびにIL-8産生を刺激することを報告している。この際に、子宮内膜症病巣にTh17細胞が豊富に存在することを認めていたが、その集積機序については不明であった。本研究では、Th17細胞が子宮内膜症細胞に集積する機序を子宮内膜症の病態と関連させて解析することを目的とした。

(2)近年、子宮内膜症細胞に発現するproteinase-activated receptor 2 (PAR2)が子宮内膜症の発展に重要な役割を担うことが注目されるようになってきた。PAR2は活性化された肥満細胞や好中球から分泌される特定のプロテアーゼによって特異的に活性

化される三量体Gタンパクと共役した7回膜貫通型受容体であり、様々な組織において向炎症的に働く受容体である。トリプターゼなどの酵素がPAR2分子の細胞外アミノ末端側ペプチド鎖を特定の部位で切断することにより新しいアミノ末端ペプチド鎖を露出させ、これが同じ受容体分子の細胞外第2ループに結合後、細胞内にシグナルが誘起される。実験系では合成されたペプチド (PAR2 agonist peptide, PAR2AP) を外来性に与えることにより、アミノ酸末端側ペプチドを切断することなく受容体の活性化を誘起することができる。PAR2はESCにおいて活性化されると、炎症性サイトカインであるIL-6, IL-8がなどの分泌を増加させ、また、ESCの細胞増殖を促進する。このような作用により、PAR2は子宮内膜症の増悪を促進していると考えられている。しかしながら、これまで子宮内膜症においてPAR2の発現調節因子は明らかではなかった。そこで子宮内膜症で重要とされるサイトカインのPAR2の発現調節に与える影響について検討した。

(3)近年、高い病原性をもつT細胞であるTh17が子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中に存在することより、子宮内膜症の病態との関係が注目されている。従来、IL-8やCOX2の増加が子宮内膜症の促進因子とされているが、本研究では、第一にTh17が分泌する代表的な炎症性サイトカインであるIL-17FがESCにおいてIL-8、COX2の発現に影響するか否か検討した。

(4)諸家により子宮内膜症病変ではアクチビンAが強発現していること、また正所性子宮内膜におけるアクチビンAの発現は、子宮内膜症症例では正常よりも著明に上昇していることが報告されている。しかし、アクチビンAの子宮内膜症における役割はこれまで検討されていない。そこで、本研究の第二の目的としてESCを用いて、アクチビンAの発現調節およびその機能に関して検討を行った。

3. 研究の方法

(1) ①試料として子宮内膜症治療のための腹腔鏡手術を施行した患者より子宮内膜症組織ならびに末梢血を採取して実験に用いた。②末梢血と子宮内膜症組織より単核球を、子宮内膜症組織よりESCを分離・培養した。③子宮内膜症組織の一部はパラフィン固定の後、免疫染色実験に供した。ケモカインリガンドであるCCR6とこれに対応するケモカインのCCL20を染色した。④CCL20のTh17細胞に対する遊走刺激活性を見るために、分離した末梢血単球をTranswellの上層に添加した。下層に遊走した細胞をPMAとionomycinで刺激後にCD3, CD4, IL-17Aに対する抗体で染色し、FACSで解析した。

⑤ ESC培養系にIL-1 β , TNF α , IL-17Aを添加して、24時間培養し、上清のCCL20濃度をELISAキットにより測定した。

⑥上記の実験に際し、SB202190 (p42/44MAPK阻害剤)、PD98059 (p38MAPK阻害剤)、SP600125 (SAPK/JNK阻害剤)を添加して、同様にCCL20濃度を測定した。

(2)子宮内膜症性卵巣嚢胞からESCを分離培養し以下の実験に用いた。ESCにTGF- β 10ng/ml, IL-1 β 10ng/ml, TNF α 1ng/mlを6時間添加し、PAR2 mRNA発現をRT-PCRにて測定した。TGF- β のみが反応を示したため、ここからはTGF- β について検討した。ESCにTGF- β 10ng/mlを0, 3, 6, 12, 24時間添加し経時的反応を、TGF- β 0, 1, 5, 10ng/mlを6時間添加し容量反応を調べた。PAR2APが起こすESCからのIL-6分泌に対してTGF- β の前投与が与える影響を調べるために、まずESCをTGF- β 10ng/ml, 24時間で刺激し、その後PAR2AP 30 μ M, 24時間刺激し、上清中のIL-6をELISAにて測定した。TGF- β のtype I receptorの阻害剤であるSB431542のPAR2 mRNAに対する影響をみるために、ESCをSB431542 10 mM添加、TGF- β 10ng/ml 6時間添加した。SB431542のPAR2AP刺激によるIL-6分泌に対する影響を調べるために、SB431542 10mM, TGF- β 10ng/ml 24時間添加、PAR2AP 30 μ Mで24時間刺激した。またPAR2 siRNAを導入したうえで、TGF- β 10ng/ml, 24時間で刺激し、その後PAR2AP 30 μ M, 24時間刺激し、上清中のIL-6を測定した。TGF- β の細胞内シグナル伝達にはSmad経路とmitogen-activated protein kinase (MAPK)経路が存在する。このうちMAPK経路を調べるために、EmSCをp38 MAPK, p42/44 MAPK, stress-activated protein kinase /c-Jun N-terminal kinase (SAPK/JNK)それぞれの阻害剤にて30分刺激し、その後TGF- β (10ng/ml)で6時間刺激した。またSmad経路についてはSmad4 siRNAを導入し、TGF- β (10ng/ml)で6時間刺激し、PAR2 mRNAを測定した。

(3)ESCを分離培養し、以下の検討に供した。

①IL-17F (0.01ng/ml- 100ng/ml)を添加し、培養上清中のIL-8の産生をELISA法にて測定した。②IL-17F(10ng/ml)を添加し、IL-8mRNA, COX2mRNAの発現の変化を検討した。

③TNF α (1ng/ml)の存在下にIL-17F (1ng/ml- 100ng/ml)を添加し、培養上清中へのIL-8産生をELISA法にて測定した。④IL-17F(50ng/ml)と同時にIL-17Fの受容体であるIL-17RA, IL-17RCの抗体を同時に添加し、培養上清中のIL-8の産生をELISA法にて測定した。

(4)培養ESCにIL-1 α もしくはTNF β 刺激を加え、inhibin- α , inhibin/activin β A, β B mRNA発現量を検討した。また、同培養上清中

のアクチビン A 濃度を ELISA にて測定した。次に ESC にアクチビン A (0-300 ng/ml) を添加し、ESC に対する増殖作用を細胞数計測により検討し、また子宮内膜症の増悪因子として知られている IL-6 および

protease-activated receptor-2 (PAR-2) mRNA の発現を検討した。

4. 研究成果

(1) ①子宮内膜症組織から分離された Th17 細胞のうち 97.6±3.1% に CCR6 の発現が認められた。また、CCR6 陽性 Th 細胞のうち 14.7±5.1% が Th17 細胞であった。②CCL20 免疫陽性細胞は病巣の上皮細胞と上皮直下の間質細胞に認められた。一部の CCL20 陽性細胞は上皮から離れた線維性間質に存在した。一方、CCR6 陽性細胞は上皮直下の間質に局在していた。これらの細胞は円形で骨髄由来と考えられた。③CCL20 の末梢血 T 細胞に対する遊走促進活性は Transwell system を用いて測定された。CCL20 は CD4 陽性細胞の遊走インデックスを約 4 倍にしたが、有意差には至らなかった。CCL20 は Th17 細胞については遊走インデックスを 18.2 倍と有意に増加させた。このことから、CCL20 は特異的に Th17 細胞の遊走を刺激していることが確認された。④子宮内膜症間質細胞の培養系において、IL-1β は 1ng/ml 以上、TNFα は 0.1ng/ml 以上、IL-17A

は 1ng/ml 以上で CCL20 の分泌を増加させた。これらの CCL20 増加作用は p42/44MAPK、p38MAPK、SAPK/JNK の阻害剤の添加により抑制された。⑤TNFα と IL-17A の同時添加は各々の単独投与に比べて相乗的に CCL20 の分泌を促進した。

(2) ESC において TGF-β (10ng/ml) は PAR2 mRNA を約 2 倍に増加させたが、IL-1β (10ng/ml)、TNF-α (1ng/ml) はその作用を示さなかった。TGF-β の PAR2 mRNA に対する作用をさらに詳細に検討したところ、経時的な変化では 6 時間後にピークを認め約 3.2 倍に増加した。また TGF-β は濃度依存性に PAR2 mRNA を増加させ、以上で対象に比し有意差が認められた。ESC において PAR2AP 刺激によって IL-6 が分泌されることが報告されている。TGF-β 前投与はこの作用をさらに増強した。この増強作用は TGF-β の濃度依存性にみられた。PAR2AP 刺激のみでは IL-6 分泌は PAR2AP 刺激前と比べ 2.8 倍であるが、TGF-β 前投与によりこの比は約 9.8 倍となった。TGF-β の type I 受容体阻害剤である SB431542 は TGF-β による PAR2 mRNA 発現を抑制した。また、TGF-β が PAR2AP による IL-6 分泌を増強させる効果も抑制した。PAR2 siRNA は ESC における PAR2 mRNA 発現を約 6% に抑制した。この条件下において、TGF-β が PAR2AP による IL-6 分泌を増強させる効果を抑制した。このことより TGF-β 添加、PAR2AP 添加条件下での IL-6 分

泌は PAR2 を介していることが分かった。TGF-β の細胞内シグナル伝達経路についての検討で、Smad 経路と MAPK 経路のどちらの経路を介しているか調べるために、Smad4 siRNA 導入または MAPK 阻害剤を使用した。MAPK 阻害剤のうち p38 MAPK の阻害剤と p42/44 MAPK の阻害剤が TGF-β による PAR2 mRNA 発現を抑制した。Smad4 siRNA 導入により Smad4 mRNA は約 22% に抑制され、Smad4 のタンパク量の減少も認めたが、この条件下では TGF-β による PAR2 発現は抑制を受けなかった。

(3) ①IL-17F (10-100ng/ml) 添加によって、有意に IL-8 産生が増加した (P < 0.02 vs. control)。②IL-17F 添加後 4, 8 時間において有意に IL-8 mRNA, COX2 mRNA の発現が増加した。③IL-17F と TNFα を同時添加することにより相乗的に IL-8 産生が増加した。以上より、IL-17F が ESC における IL-8 産生、COX2 の発現を増加させ、子宮内膜症の進展に関与することが示唆された。さらに、TNFα の存在下では、その作用が著しく増強することがわかった。

(4) IL-1β や TNF-α 刺激により、inhibin/activinβA mRNA は約 4 倍発現が亢進した。一方で inhibin-β および inhibin/activinβB mRNA の発現量はそれぞれ不変、減少となった。同刺激による培養上清中のアクチビン A 濃度は 4-5 倍上昇した。アクチビン A の添加実験において、添加 48 hr 後の ESC 細胞数は 1.3 倍に増加した。また添加 6hr 後の IL-6 および PAR-2 mRNA はそれぞれ 4 倍、3 倍と発現が亢進した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 28 件)

1) Yoshino O., Nishii O., Osuga Y., Asada H., Okuda S., Orisaka M., Hori M., Fujiwara T., Hayashi T. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. J Minim Invasive Gynecol. 19:63-67, 2012. (査読有)

2) Yoshino O., Izumi G., Shi J., Osuga Y., Hirota Y., Hirata T., Harada M., Nishii O., Koga K., Taketani Y. Activin-A is induced by interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha and enhances the mRNA expression of interleukin-6 and protease-activated receptor-2 and proliferation of stromal cells from endometrioma. Fertil Steril. 96:118-121, 2011. (査読有)

3) Yoshino O., Hori M., Osuga Y., Hayashi T., Sadoshima Y., Tsuchiya H., Nishii O., Taketani Y. Myomectomy reduces

endometrial T2 relaxation times. *Fertil Steril.* 95:2781-2783, 2011. (査読有)

4) Hirata T., Osuga Y., Takamura M., Saito A., Hasegawa A., Koga K., Yoshino O., Hirota Y., Harada M., Taketani Y. Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis. *Fertil Steril.* 96:113-117, 2011. (査読有)

5) Harada M., Osuga Y., Izumi G., Takamura M., Takemura Y., Hirata T., Yoshino O., Koga K., Yano T., Taketani Y. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 27:717-20, 2011 (査読有)

6) Wang B., Koga K., Osuga Y., Hirata T., Saito A., Yoshino O., Hirota Y., Harada M., Takemura Y., Fujii T., Taketani Y. High mobility group box 1 (HMGB1) levels in the placenta and in serum in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 66:143-148, 2011. (査読有)

7) Wang B., Koga K., Osuga Y., Cardenas I., Izumi G., Takamura M., Hirata T., Yoshino O., Hirota Y., Harada M., Mor G., Taketani Y. Toll-like receptor-3 ligation-induced indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human trophoblasts. *Endocrinology.* 152:4984-4992, 2011. (査読有)

8) Wada-Hiraike O., Osuga Y., Hiroi H., Fujimoto A., Maruyama M., Yano T., Taketani Y. Sessile polyps and pedunculated polyps respond differently to oral contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 27:351-5, 2011 (査読有)

9) Taguchi A., Koga K., Osuga Y., Fujimoto A., Miyasaka A., Yano T., Kurokawa M., Taketani Y. Successful management of a ruptured endometrial cyst in acute leukemia. *Fertil Steril.* 95:292 e291-293, 2011. (査読有)

10) Shi J., Yoshino O., Osuga Y., Koga K., Hirota Y., Nose E., Nishii O., Yano T., Taketani Y. Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) Increases Gene Expression of FSH Receptor and Aromatase and Decreases Gene Expression of LH Receptor and StAR in Human Granulosa Cells. *Am J Reprod Immunol.* *Am J Reprod Immunol.* 65:421-7, 2011 (査読有)

11) Saito A., Osuga Y., Yoshino O., Takamura M., Hirata T., Hirota Y., Koga K., Harada M., Takemura Y., Yano T., Taketani Y. TGF-beta1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and

stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6. *Hum Reprod.* 26:1892-1898, 2011. (査読有)

12) Mori M., Kitazume M., Ose R., Kurokawa J., Koga K., Osuga Y., Arai S., Miyazaki T. Death effector domain-containing protein (DEDD) is required for uterine decidualization during early pregnancy in mice. *J Clin Invest.* 121:318-327, 2011.

13) Shi J, Yoshino O, Osuga Y., Nishii O, Yano T, Taketani Y: Bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) increases the expression of follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in human granulosa cells, *Fertil Steril* 93: 1273-9, 2010 (査読有)

14) Yoshino O., Hayashi T., Osuga Y., Orisaka M., Asada H., Okuda S., Hori M., Furuya M., Onuki H., Sadoshima Y., Hiroi H., Fujiwara T., Kotsuji F., Yoshimura Y., Nishii O., Taketani Y. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod.* 25:2475-2479, 2010 (査読有)

15) Koizumi M, Momoeda M, Hiroi H, Hosokawa Y, Tsutsumi R, Osuga Y., Yano T, Taketani Y: Expression and regulation of cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in human endometrium, *Fertil Steril* 93:1538-44, 2010 (査読有)

16) Koga K, Osuga Y., Tajima T, Hirota Y, Igarashi T, Fujii T, Yano T, Taketani Y: Elevated serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) level in women with hydatidiform mole, *Fertil Steril* 94: 305-308, 2010 (査読有)

17) Ouyang Z, Osuga Y., Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Yano T, Taketani Y: Interleukin-4 induces expression of eotaxin in endometriotic stromal cells, *Fertil Steril* *Fertil Steril.* 94: 58-62, 2010 (査読有)

18) Koga K, Hiroi H, Osuga Y., Nagai M, Yano T, Taketani Y: Autoamputated adnexa presents as a peritoneal loose body, *Fertil Steril* 93:967-968, 2010 (査読有)

19) Kodama A, Yoshino O, Osuga Y., Harada M, Hasegawa A, Hamasaki K, Takamura M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Takemura Y, Yano T, Taketani Y: Progesterone decreases bone morphogenetic protein (BMP) 7 expression and BMP7 inhibits decidualization and proliferation in endometrial stromal cells, *Hum Reprod* 25:751-756, 2010 (査読有)

20) Isono W., Tsutsumi R., Wada-Hiraike O., Fujimoto A., Osuga Y., Yano T.,

Taketani Y. Uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section: case report and literature review. J Minim Invasive Gynecol. 17:687-691, 2010. (査読有)

21) Hirota Y., Acar N., Tranguch S., Burnum K.E., Xie H., Kodama A., Osuga Y., Ustunel I., Friedman D.B., Caprioli R.M., Daikoku T., Dey S.K. Uterine FKBP52 (FKBP52)-peroxiredoxin-6 (PRDX6) signaling protects pregnancy from overt oxidative stress. Proc Natl Acad Sci U S A. 107:15577-15582, 2010. (査読有)

22) Hirata T., Osuga Y., Takamura M., Kodama A., Hirota Y., Koga K., Yoshino O., Harada M., Takemura Y., Yano T., Taketani Y. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells. Endocrinology. 151:5468-5476, 2010. (査読有)

23) Hasegawa A., Yoshino O., Osuga Y., Kodama A., Takamura M., Nishii O., Taketani Y. Hyaluronic acid reagent suppressed endometriotic lesion formation in a mouse model. Fertil Steril. 93:2757-2759, 2010. (査読有)

24) Harada M., Hiroi H., Fujiwara T., Fujimoto A., Kikuchi A., Osuga Y., Momoeda M., Kugu K., Yano T., Taketani Y. Case of chronic ectopic pregnancy diagnosed in which the complete shape of the fetus was visible by ultrasonography. J Obstet Gynaecol Res. 36:462-465, 2010. (査読有)

25) Wada-Hiraike O, Yamamoto N, Osuga Y, Yano T, Kozuma S, Taketani Y: Aberrant implantation and growth of uterine leiomyoma in the abdominal wall after laparoscopically assisted myomectomy, Fertil Steril 92:1747, 2009 (査読有)

26) Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y: Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision, Hum Reprod 24:3042-3048, 2009 (査読有)

27) Shi J, Yoshino O, Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yano T, Nishii O, Taketani Y: Bone morphogenetic protein-6 stimulates gene expression of follicle-stimulating hormone receptor, inhibin/activin beta subunits, and anti-Mullerian hormone in human granulosa cells, Fertil Steril 92:1794-1798, 2009 (査読有)

28) Fu L, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Morimoto C, Hirota Y, Schally AV, Taketani Y: Expression and possible implication of growth hormone-releasing hormone receptor splice variant 1 in endometriosis, Fertil Steril 92:47-53, 2009 (査読有)

[学会発表] (計 40 件)

1) 小泉美奈子, 廣井久彦, 藤本晃久, 清木孝之, 大井なぎさ, 大須賀穰, 百枝幹雄, 矢野哲, 武谷雄二; 体外受精後にPIDを発症した2症例; 第54回日本生殖医学会 金沢

2) 堤亮, 藤本晃久, 竹村由里, 小泉美奈子, 渡辺裕子, 大井なぎさ, 田中慧, 張士青, 廣井久彦, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二; ART妊娠と一般不妊妊娠の周産期予後の検討; 第54回日本生殖医学会 平成21年11月22日 金沢

3) 竹村由里, 藤本晃久, 堤亮, 大井なぎさ, 小泉美奈子, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二; ART妊娠における前置胎盤のリスクについての検討; 第54回日本生殖医学会 金沢

4) 高村将司, 甲賀かをり, 児玉亜子, 濱崎かほり, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 竹村由里, 原田美由紀, 森本千恵子, 平田哲也, 廣田泰, 吉野修, 大須賀穰, 武谷雄二; 低用量ピルは腹腔鏡下子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術の術後再発を低下させる; 第54回日本生殖医学会 平成21年11月22日 金沢

5) 大須賀穰; 婦人科がんの妊孕性温存治療子宮内膜症の妊孕性温存治療; 第54回日本生殖医学会 平成21年11月22日 金沢

6) 児玉亜子, 大須賀穰, 吉野修, 泉玄太郎, 高村将司, 長谷川亜希子, 竹村由里, 原田美由紀, 平田哲也, 広田泰, 甲賀かをり, 矢野哲, 武谷雄二; TGF β は子宮内膜症細胞においてPAR2の発現・機能を促進する; 第14回生殖内分泌学会 平成21年11月28日 東京

7) 鶴賀哲史, 有本貴英, 富尾賢介, 川名敬, 中川俊介, 大須賀穰, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二; Planned treatment delayにより生児を得た子宮頸部浸潤癌合併妊娠の一例; 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成21年11月8日 さいたま市

8) 山本直子, 甲賀かをり, 藤本晃久, 丸山正統, 稲生信一, 赤羽正章, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二; 子宮動脈バルーン留置併用子宮全摘術にて治療し得た子宮動静脈奇形の一例; 第118回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成21年11月8日 さいたま市

9) 鶴賀哲史, 川名敬, 織田克利, 有本貴英, 土谷聡, 清木孝之, 中川俊介, 八杉利治, 大須賀穰, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二; 卵巣癌明細胞腺癌I・II期の予後因子の検討 子宮内膜症との関連から; 第47回日本癌治療学会 平成21年10月22日 横浜

10) 永井美和子, 甲賀かをり, 平田哲也, 平池修, 藤本晃久, 廣井久彦, 大須賀穰, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二, 福嶋敬宜; 診断的腹腔鏡検査で左付属器欠損と腹腔内遊離体を発見した一例; 第117回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成21年6月14日東京

11) 森住佑子, 齋藤真由子, 松本陽子, 有本貴英, 砂川空広, 川名敬, 織田克利, 中川俊介, 大須賀穰, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二; Pseudo-Meigs症候群を合併した骨盤内腫瘍の2例; 第117回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成21年6月14日東京

12) 平田哲也, 大須賀穰, 高村将司, 児玉亜子, 甲賀かをり, 吉野修, 原田美由紀, 竹村由里, 長谷川亜希子, 田島敏樹, 矢野哲, 武谷雄二; 子宮内膜症間質細胞(ESC)におけるIL-17Fの作用について; 第61回日本産科婦人科学会 平成21年4月3日 京都

13) 長谷川亜希子, 大須賀穰, 広田泰, 濱崎かほり, 児玉亜子, 原田美由紀, 竹村由里, 平田哲也, 森本千恵子, 吉野修, 矢野哲, 武谷雄二; Tunicamycin(TM)は子宮内膜症間質細胞におけるTRAIL誘導性アポトーシスを特異的に増強する; 第61回日本産科婦人科学会 平成21年4月3日 京都

14) 児玉亜子, 大須賀穰, 吉野修, 長谷川亜希子, 高村将司, 原田美由紀, 平田哲也, 濱崎かほり, 矢野哲, 武谷雄二; ヒト子宮内膜におけるBMP-7の発現および機能に関する検討; 第61回日本産科婦人科学会 平成21年4月3日 京都

15) 吉野修, 長谷川亜希子, 大須賀穰, 武谷雄二, 西井修; ヒアルロン酸の子宮内膜症への治療効果に関する基礎的検討; 第61回日本産科婦人科学会 平成21年4月3日

16) 吉野修, 大須賀穰, 矢野哲, 西井修, 武谷雄二. ヒト卵巣におけるbone morphogenetic proteins 2(BMP2)の役割に関する検討. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

17) 高村将司, 甲賀かをり, 泉玄太郎, 児玉亜子, 田島敏樹, 長谷川亜希子, 竹村由里, 原田美由紀, 吉野修, 大須賀穰, 武谷雄二. 腹腔鏡下子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後の再発率低下に低用量ピル(OC)は有益である. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

18) 児玉亜子, 大須賀穰, 吉野修, 泉玄太郎, 高村将司, 長谷川亜希子, 竹村由里, 平田哲也, 甲賀かをり, 矢野哲, 武谷雄二. TGFβは子宮内膜症細胞においてPAR2の発現ならびに機能を増強する. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

19) 泉玄太郎, 平田哲也, 甲賀かをり, 大須賀穰, 高村将司, 小倉さやか, 児玉亜子, 北麻里子, 竹村由里, 森本千恵子, 矢野哲,

武谷雄二. 子宮腺筋症に対するDienogestの効果. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

20) 平池修, 大須賀穰, 竹村由里, 小泉美奈子, 甲賀かをり, 廣井久彦, 藤本晃久, 丸山正統, 百枝幹雄, 久具宏司, 矢野哲, 武谷雄二. 子宮内膜ポリープに対する黄体・卵胞ホルモン混合製剤の効果についての検討. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

21) 矢野直美, 大須賀穰, 矢野哲, 藤本晃久, 北村邦夫, 武谷雄二. レボノルゲストレル(LNG)単独投与による緊急避妊の作用機序の検討. 第62回日本産科婦人科学会 平成22年4月24日東京

22) 鶴賀哲史, 川名敬, 有本貴英, 土谷聡, 中川俊介, 大須賀穰, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二. 鼠径部腫瘍を発症した真性半陰陽の一例. 第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年6月13日東京

23) 宮坂亜希, 川名敬, 藤井知行, 大須賀穰, 中川俊介, 上妻志郎, 武谷雄二. 術前診断に苦慮した妊娠初期に脱落膜変化した子宮内膜症性卵巣嚢胞の1例. 第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年6月13日東京

24) 大橋奈尾子, 嘉本寛江, 永松健, 吉田志朗, 兵藤博信, 大須賀穰, 亀井良政, 藤井知行, 上妻志郎, 武谷雄二. 鎌状赤血球症合併妊娠の一例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

25) 齊藤泉, 磯野渉, 土谷聡, 甲賀かをり, 川名敬, 中川俊一, 大須賀穰, 百枝幹雄, 矢野哲, 武谷雄二. 水腎症をきたして発見された特異部位子宮内膜症の一例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

26) 長坂貴顕, 中江華子, 藤本晃久, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二. 当科における単孔式腹腔鏡下手術の現況. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

27) 宮下真理子, 原田美由紀, 藤本晃久, 大須賀穰, 矢野哲, 武谷雄二. 当科における過去5年間の腹腔鏡下手術に伴う合併症の検討. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

28) 後藤美希, 山口俊一, 兵藤博信, 大須賀穰, 亀井良政, 藤井知行, 上妻志郎, 武谷雄二. 腹腔内異物のように描出された油性造影剤の長期遺残の1例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

29) 荒川敬一, 松本陽子, 有本貴英, 土谷聡, 織田克利, 川名敬, 中川俊介, 大須賀穰, 百枝幹雄, 矢野哲, 上妻志郎, 武谷雄二.

遠隔転移をきたした卵巣粘液性腺癌pT1a期の2例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

30) 高橋千波, 小泉美奈子, 藤本晃久, 中澤明里, 中尾美木, 大須賀穰, 百枝幹雄, 矢野哲, 武谷雄二. 診断に苦慮した卵巣外子宮内膜症性嚢胞の2症例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

31) 松本玲央奈, 保谷茉莉, 梁井葉子, 永松健, 兵藤博信, 大須賀穰, 亀井良政, 藤井知行, 上妻志郎, 武谷雄二. ハプトグロビン欠損症合併妊娠の分娩管理に対する考察. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

32) 神尊貴裕, 北麻里子, 兵藤博信, 小松篤史, 吉田志朗, 大須賀穰, 亀井良政, 藤井知之, 上妻志郎, 武谷雄二. 妊娠後期に統合失調症が増悪し, 電気けいれん療法で改善を認め満期産に至った一例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

33) 井上恵莉, 土屋聡, 織田克利, 川名敬, 中川俊介, 大須賀穰, 百枝幹雄, 矢野哲, 武谷雄二. 卵管采原発の卵管癌の1例. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会 平成22年11月28日つくば市

34) 広田泰, DeyS. K., 大須賀穰, 上妻志郎, 武谷雄二. 子宮のp53欠損は早産を誘導する. 第15回生殖内分泌学会 平成22年11月21日 豊中市

35) 吉野修, 浅田弘法, 折坂誠, 大須賀穰, 土屋裕子, 佐渡島陽子, 古谷正敬, 小辻文和, 吉村泰典, 西井修, 武谷雄二. 筋層内子宮筋腫(intramural myoma:IM)により誘導される子宮内膜の異常蠕動は妊娠率を低下させる. 第63回産科婦人科学会雑誌. 平成23年8月29日 大阪市

36) 広田泰, 大須賀穰, 上妻志郎, 武谷雄二. 子宮内膜のFKBP52-PRDX6経路が酸化ストレス防御に作用し妊娠成立に寄与する. 第63回産科婦人科学会雑誌. 平成23年8月29日 大阪市

37) 高村将司, 大須賀穰, 泉玄太郎, 齊藤亜子, 長谷川由希子, 竹村由里, 原田美由紀, 平田哲也, 広田泰, 吉野修, 甲賀かをり, 武谷雄二. 子宮内膜症進展におけるIL-17、GRO(Growth Related Oncogene) α を介したvicious cycleの形成. 第63回産科婦人科学会雑誌. 平成23年8月29日 大阪市

38) 泉玄太郎, 甲賀かをり, 大須賀穰, 永井美和子, 浦田陽子, 高村将司, 齊藤亜子, 竹村由里, 原田美由紀, 吉野修, 矢野哲, 武谷雄二. 第63回産科婦人科学会雑誌. 平成23年8月29日 大阪市

39) 大須賀穰. 子宮内膜症の病態と治療. 第16回日本生殖内分泌学会 平成23年11

月19日 東京都

40) 大須賀穰. 不妊症合併子宮内膜症の治療と再発予防. 第51回日本産科婦人科内視鏡学会平成23年8月5日 大阪市

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計◇件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大須賀穰 (OSUGA YUTAKA)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 80260496

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: