

令和元年6月4日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11107

研究課題名(和文) 子宮筋腫に対する新規治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of novel therapeutic strategies for uterine leiomyoma

研究代表者

小野 政徳 (Ono, Masanori)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：70348712

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)：性ステロイドが、性ステロイド受容体陽性の子宮筋あるいは子宮筋腫細胞を活性化させ、活性化された細胞からのWNT分泌により、子宮筋腫幹細胞のWNT/-カテニンシグナルを活性化することを示した。これにより子宮筋腫幹細胞が増殖することを示した。また、細胞表面抗原であるCD34およびCD49bの発現に基づいた子宮筋腫細胞集団すなわちCD34+/CD49b+の子宮筋腫幹細胞、CD34+/CD49b-の中間細胞、CD34-/CD49b-の成熟子宮筋腫細胞に分けられることを報告した。さらに子宮筋腫の発育にIGF2とInsulin Receptor Aのシグナルが関与することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮筋腫の発育に関わる因子として、これまで性ステロイド, Transforming growth factor- β /SMAD, Retinoic acid, PPAR が報告されてきた。今回我々は、ヒト子宮平滑筋の発生・分化・修復の機構とその異常、また子宮筋腫の病態メカニズムにWNT/-cateninシグナル、IGF2とInsulin Receptor Aのシグナルが関わっていることを明らかにした。これまで子宮筋腫の治療は性ステロイドに働きかけるものが使用され、使用終了後には子宮筋腫が増悪してしまっていたが、当研究成果によりは子宮筋腫の新たな効果的な治療薬開発に役立てることができる。

研究成果の概要(英文)：Tissue-specific stem cells constitute a subset of cells residing in normal adult tissues. Estrogen and progesterone stimulate the growth of leiomyomas. Estrogen, together with its receptor ER α , enables progesterone action via induction of progesterone receptor expression. Progesterone induces the growth of leiomyoma by regulation of a set of key genes that control proliferation and apoptosis. The WNT/-catenin pathway comprises a key component of this signaling system. The majority of medical treatments currently available for leiomyoma works by inhibiting estrogen or progesterone production or action, but tumors tend to regrow once treatment is stopped. We showed that uterine leiomyoma stem cells involve IGF2 and Insulin Receptor A. Targeting stem cells and their paracrine interactions with more differentiated cell populations within leiomyoma may lead to the development of more effective therapeutics for uterine leiomyoma.

研究分野：産婦人科学

キーワード：子宮筋腫 子宮 組織幹細胞 子宮筋 子宮筋腫幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮筋腫の発育に関わる因子として、これまで性ステロイド、Transforming growth factor- β /SMAD, Retinoic acid, PPAR γ が報告されてきた。

2. 研究の目的

本研究「子宮筋腫に対する新規治療戦略の開発」は、子宮の幹細胞システムに着目して子宮筋腫の病態メカニズムを明らかにし、子宮筋・子宮筋腫幹細胞を標的とする新しい治療法を開発をすることを目的とした。

3. 研究の方法

我々は、ヒト子宮平滑筋の発生・分化・修復の機構とその異常、また子宮筋腫の病態メカニズムについて WNT/ β -catenin シグナル、IGF2 と Insulin Receptor A のシグナルに着目して解析した。

4. 研究成果

性ステロイドが、性ステロイド受容体陽性の子宮筋あるいは子宮筋腫細胞を活性化させ、活性化された細胞からの WNT 分泌により、子宮筋腫幹細胞の WNT/ β -カテニンシグナルを活性化することを示した。そしてこの幹細胞周囲の細胞の WNT 分泌が、子宮筋腫幹細胞の増殖を刺激することを示した。また、細胞表面抗原である CD34 および CD49b の発現に基づいた子宮筋腫細胞集団すなわち CD34⁺/CD49b⁺ の子宮筋腫幹細胞、CD34⁺/CD49b⁻ の中間細胞、CD34⁻/CD49b⁻ の成熟子宮筋腫細胞に分けられることを報告した。さらに子宮筋腫の発育に IGF2 と Insulin Receptor A のシグナルが関与することを示した。

これまで子宮筋腫の治療は性ステロイドに働きかけるものが使用され、使用終了後には子宮筋腫が増悪してしまっていたが、当研究成果により子宮筋腫の新たな効果的な治療薬開発に役立てることができる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

1. Twin anemia-polycythemia sequence with blood chimerism in monozygotic dizygotic opposite-sex twins. Suzuki T, Kagami K, Mitani Y, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Feb 28. doi: 10.1111/jog.13949. (査読有)
2. Time Restriction of Food Intake During the Circadian Cycle Is a Possible Regulator of Reproductive Function in Postadolescent Female Rats. Fujiwara T, Nakata R, Ono M, Mieda M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara H. Curr Dev Nutr. 2018 Nov 26;3(4):nzy093. doi: 10.1093/cdn/nzy093. (査読有).
3. Factors regulating human extravillous trophoblast invasion. Fujiwara H, Matsumoto H, Sato Y, Horie A, Ono M, Nakamura M, Mizumoto Y, Kagami K, Fujiwara T, Hattori A, Maida Y, Daikoku T, Imakawa K, Araki Y, Current pharmaceutical biotechnology, 2018;19(10):764-770. (査読有)
4. Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method. Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, Kawasaki H, Fujiwara H Reproductive biology and endocrinology: RB&E, 2018 Aug 2;16(1):72. (査読有)
5. Successful detection of SRY gene via fine needle biopsy: A case of extragenital gestational choriocarcinoma in the kidney. Orisaka S, Kagami K, Mizumoto Y, Koda W, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H. Mol Clin Oncol. 2017 Dec;7(6):1057-1060. doi: 10.3892/mco.2017.1460. (査読有)
6. Giant fetal hydrometrocolpos associated with cloacal anomaly causing postnatal respiratory distress. Kanda T, Iizuka T, Yamazaki R, Iwadare J, Ono M, Fujiwara H. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Nov;43(11):1769-1772. doi: 10.1111/jog.13433. (査読有)
7. Subserous invasion of VEGF-C-producing cancer cells is a possible risk factor for ileal

- ulceration in the non-metastatic mucosal layer during bevacizumab-combined chemotherapy for recurrent ovarian cancer: A case report. Matsumoto T, Mizumoto Y, Nakade K, Obata T, Matsuoka A, Myojo S, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H. *Mol Clin Oncol*. 2017 Nov;7(5):820-824. doi: 10.3892/mco.2017.1403. (査読有)
8. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor β and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, Daikoku T, Fujiwara H. *PLoS One*. 2017 Nov 30;12(11): e0188641. doi: 10.1371/journal.pone.0188641. (査読有)
 9. APOBEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression. Iizuka T, Wakae K, Nakamura M, Kitamura K, Ono M, Fujiwara H, Muramatsu M. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Oct;78(4). doi: 10.1111/aji.12703. (査読有)
 10. Three-dimensional visualization of intrauterine conceptus through the uterine wall by tissue clearing method. Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, Kawasaki H, Fujiwara H. *Sci Rep*. 2017 Jul 20;7(1):5964. doi: 10.1038/s41598-017-06549-6. (査読有)
 11. Paracrine Pathways in Uterine Leiomyoma Stem Cells Involve Insulin-like Growth Factor-2 and Insulin Receptor-A. Moravek MB, Yin P, Coon V JS, Ono M, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1588-1595. (査読有)
 12. Platelet-derived microparticles and soluble factors differentially regulate human endometrial epithelial cell movement. Suginami K, Sato Y, Horie A, Matsumoto H, Tani H, Mizumoto Y, Ono M, Matsuoka A, Kyo S, Araki Y, Konishi I, Fujiwara H. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Apr;77(4). doi: 10.1111/aji.12641. (査読有)
 13. Laparoscopic repair of an indirect inguinal hernia containing a fallopian tube in an adult woman. Shirahashi M, Ono M, Yokoyama N, et al. *Gynecology and minimally Invasive Therapy*. 2016;5:94-95. (査読有)
 14. Dicephalus Parapagus Conjoined Twins Diagnosed by First-Trimester Ultrasound. Watanabe K, Ono M, Shirahashi M, Ikeda T, Yakubo K. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2016;2016:8565193. doi: 10.1155/2016/8565193. (査読有)
 15. Short, severe dizziness attacks in a pregnant woman with type I ARNOLD-Chiari malformation. Ono M, Kojima A, Shirahashi M, et al. *J Obstet Gynaecol*. 2016 May;36(4):430-431. (査読有)

〔学会発表〕(計 12 件)

1. 子宮頸部の炎症はAPOBEC3G発現を誘導しCINの進行に影響しうる,口頭, 飯塚 崇, 若江 亨祥, 中村 充宏, 小野 政徳, 村松 正道, 藤原 浩, 日本性感染症学会, 2018/11/24, 国内.
2. 生殖生物学研究のためのイメージング技術と応用 マウス妊娠子宮の透明化と3次元画像構築によるfetomaternal interfaceの解析,口頭, 鏡 京介, 小野 政徳, 飯塚 崇, 松本 多圭夫, 小幡 武司, 松岡 歩, 藤原 浩, 日本組織細胞化学会総会・学術集会, 2018/9/29, 国内.
3. Laeverin as a possible marker of PSTT,口頭, Hiroshi Fujiwara, Kyosuke Kagami, Ayumi

Matsuoka, Masamori Ono, Akihito Horie, Sachiko Minamiguchi, Hirokazu Usui. Workshop 9: Gestational trophoblastic disease. International Federation of Placenta Associations, 2018/9/22, 国内.

4. マウス妊娠子宮の透明化と内部構造の 3 次元画像構築, 口頭, 鏡 京介, 飯塚 崇, 松本多圭夫, 小幡 武司, 松岡 歩, 折坂 俊介, 岩垂 純平, 山崎 玲奈, 小野 政徳, 藤原 浩, 日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/10, 国内.
5. 子宮体部類内膜癌におけるリンパ節転移および術後再発の予測因子の解析, 口頭, 小幡 武司, 中村 充宏, 飯塚 崇, 小野 政徳, 水本 泰成, 藤原 浩, 日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/10, 国内.
6. 出生前より周産期良性型低ホスファターゼ症を疑い, 出生後早期より酵素補充療法を開始した一例 診断から生後 8 カ月の経過, ポスター, 石島 有華, 飯塚 崇, 小野 政徳, 山崎 玲奈, 保野 由紀子, 榎本 咲子, 鏡 京介, 岩垂 純平, 明星 須晴, 水本 泰成, 中村 充宏, 藤原 浩, 日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/10, 国内.
7. APOBEC3G の発現は子宮頸部異形成の進行に伴い上昇する, 口頭, 飯塚 崇, 中村 充宏, 小野 政徳, 藤原 浩, 日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/10, 国内.
8. マウス卵巣顆粒膜細胞における Activation induced cytidine deaminase(AID)の発現の検討, 飯塚 崇, 若江 享祥, 喜多村 晃一, 小野 政徳, 村松 正道, 藤原 浩, 日本生殖医学会, 2017/11/16, 国内
9. マウス妊娠子宮の透明化と 3 次元画像構築, 口頭, 鏡 京介, 小野 政徳, 新明 洋平, 河崎 洋志, 藤原 浩, 日本生殖医学会, 2017/11/16, 国内
10. 研修病院における Joel-Cohen 変法による帝王切開術の有用性についての検討 鈴木 拓馬, 小野 政徳, 鏡 京介, 飯塚 崇, 榎本 咲子, 保野 由紀子, 山崎 玲奈, 藤原 浩, 北日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2017/9/2, 国内
11. 胎児腹水の原因と大網浮遊像の所見についての検討, 飯塚 崇, 山崎 玲奈, 保野 由紀子, 榎本 咲子, 三谷 裕介, 酒井 清祥, 岩崎 秀紀, 鏡 京介, 小野 政徳, 藤原 浩, 北日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2017/9/2, 国内
12. 母体の血中 hCG 異常高値を示し, 甲状腺の機能異常をきたした巨大胎盤血管腫の 1 例, 山崎 玲奈, 榎本 咲子, 岩垂 純平, 保野 由紀子, 飯塚 崇, 鏡 京介, 小野 政徳, 藤原 浩, 日本周産期・新生児医学会, 2017/7/18, 国内

〔図書〕(計 4 件)

1. Uterine Fibroid and Adenomyosis. 小野 政徳. Springer 2018 年 7 月 (59-68)
2. 胎児発育不全. 小野 政徳. 中外医学社 2018 年 7 月 (122-126)
3. 新看護学 11 成人看護学 3. 小野 政徳. 医学書院 2017 年 12 月 (139-173)
4. ホルモン Q&A ホルモン治療中の出血対策方法にはどのような方法がありますか, HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY. 小野 政徳, 藤原 浩, 2017 年 7 月 (73-75)

〔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：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等 <http://obgyn.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※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、研究者個人に帰属されます。