

令和元年6月20日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20196

研究課題名(和文) バイオイメージング法を用いた子宮内膜症腹腔免疫細胞の遊走能評価

研究課題名(英文) The chemotaxis of peritoneal immune cell in women with endometriosis by time-lapse imaging

研究代表者

牛若 昂志 (USHIWAKA, TAKASHI)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：60614386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：仮説：①月経期にHLA-Gなどを発現した子宮内膜細胞が『逆流経血』として腹腔内に曝露する②HLA-G発現した異所性子宮内膜細胞を抗原としたNK細胞・マクロファージなどの機能低下③『腹腔内免疫監視機能の低下』④暴露した『逆流経血』中の子宮内膜細胞が排除されない⑤子宮内膜細胞の異所性生着が許容される⑥内膜症を発症する⑦月経痛・不妊などの問題を起す。本研究は上記仮説に基づき、子宮内膜症における『腹腔免疫監視機能の低下』が腹腔内免疫担当細胞であるNK細胞・マクロファージなどの遊走能低下に起因する事を証明するための研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症は、女性の月経困難症、不妊症、悪性転化という3つの臨床的問題点をもつ。本研究は子宮内膜症の発症機序を解き明かすための研究であり、発症原因を解明することでその発症を予防することを最終目標としている。

研究成果の概要(英文)：In women with endometriosis, immuno-surveillance system is considered to be important to reject ectopic endometrial implantation. We have been reported about the dysfunction of peritoneal natural killer (NK) cells and also peritoneal macrophages in women with endometriosis. These immune-suppression may be associated with the pathogenesis of endometriosis. Objective: To investigate the behavior of peritoneal immunocompetent cells, in particular, NK cells from women with endometriosis by time-lapse imaging system. Conclusion: In women with endometriosis, peritoneal NK cells have not only decreased cytotoxicity but also have decreased chemotaxis by time-lapse imaging investigation. These immune-suppression of peritoneal NK cells and also peritoneal macrophages may be associated with the pathogenesis of endometriosis.

研究分野：産婦人科

キーワード：子宮内膜症 腹腔内免疫

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

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は、女性の月経困難症、不妊症、悪性転化という3つの臨床的な問題点をもつ。本研究は子宮内膜症の発症機序を解き明かすための研究であり、発症原因を解明することでその発症を予防することを最終目標としている。

われわれは以下の子宮内膜症に関して、以下の仮説を考えている。

仮説： ①月経期に HLA-G などを発現した子宮内膜細胞が『逆流経血』として腹腔内に暴露する ②HLA-G 発現した異所性子宮内膜細胞を抗原とした NK 細胞・マクロファージなどの機能低下『腹腔内免疫監視機能の低下』 ③暴露した『逆流経血』中の子宮内膜細胞が排除されない ④子宮内膜細胞の異所性生着が許容される ⑤内膜症を発症する ⑥月経痛・不妊などの問題を起こす。

本研究は上記仮説に基づき、子宮内膜症における『腹腔内免疫監視機能の低下』が腹腔内免疫担当細胞である NK 細胞・マクロファージなどの遊走能低下に起因する事を証明したいと考えている。

2. 研究の目的

本研究は上記仮説に基づき、子宮内膜症における『腹腔内免疫監視機能の低下』が腹腔内免疫担当細胞である NK 細胞・マクロファージなどの遊走能低下に起因する事を証明したいと考えている。また同時に血液中の NK 細胞・マクロファージなどの遊走能を評価することにより内膜症への予防的介入のための検査法を模索し、臨床応用への展開を考えている。

3. 研究の方法

①当科で腹腔鏡手術をうける患者の腹水を採取し、バイオイメージングであるタイムラプス法を用いて NK 細胞・マクロファージの移動距離とスピードを測定し、内膜症患者における腹腔内免疫担当細胞の遊走能低下を明らかにする。

②上記患者の血液より免疫担当細胞を分離し同様に移動距離とスピードを測定し遊走能を評価し、腹腔内細胞の遊走能との相関性を評価する。

4. 研究成果

タイムラプスを用いた本研究により、子宮内膜症では、逆流子宮内膜細胞に対する細胞傷害能が低下している NK 細胞の細胞移動距離が有意に短縮 その原因として、NK 細胞の細胞移動速度つまり走化性が低下している。現在まで、以上の結果を得ている。当院 IRB の承認を受け、患者より腹腔内貯留液を採取し測定を行った。本研究は平成29年度中に検体採取を行った。計 58 例(内膜症 37 例 非内膜症 21 例)を集積した。腹腔内の免疫細胞、特にマクロファージ、NK 細胞、リンパ球の移動速度(走化性)をタイムラプス法を用いて測定し、内膜症患者と非内膜症患者で比較検討した。それによるとマクロファージとリンパ球では内膜症・非内膜症患

者においては有意な差は認めなかった。しかし、NK 細胞に関しては、内膜症患者で非内膜症患者に比べて有意にその走化性が低下していた。

以上より、子宮内膜症患者においては腹腔内の NK 細胞の走化性が低下していることにより、逆流経血により腹腔内に暴露した子宮内膜細胞を処理できずに内膜症を発症している可能性が示唆された。今後はこの走化性低下の原因やその改善方法などをさらに研究したいと考えている。現在、論文執筆中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

Peritoneal NK cell suppression for cytotoxicity and chemotaxis in women with endometriosis

Takashi Ushiwaka, Chiaki Izumiya, Chika Yoshii, Tamami Tsuduki, Kayo Taniguchi, and Nagamasa Maeda WCE2017 in Vancouver

〔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 :

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

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：前田長正

ローマ字氏名：MAEDA , NAGAMASA

研究協力者氏名：吉井智加

ローマ字氏名：YOSHII , CHIKA

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。