

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11218

研究課題名(和文) 上皮成分にフォーカスした子宮内膜症の増悪分子機構の解明と新規治療ターゲットの探索

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of endometriosis focusing on epithelial cells.

研究代表者

平田 哲也 (HIRATA, TETSUYA)

東京大学・医学部附属病院・登録研究員

研究者番号：30431860

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症の病態の解明には、子宮内膜症上皮にfocusすることが必須であると考えた。子宮内膜症上皮に対する網羅的遺伝子解析の結果から上流解析、下流解析を行うことで、子宮内膜症に関連する経路を推定することができた。また、稀少部位子宮内膜症、子宮内膜症の上皮細胞に着目し、PAX8が感度の高い子宮内膜症上皮マーカーとなることをつきとめた。また、間質細胞についてもIFITM1が、新規子宮内膜症間質細胞マーカーとして使えることを証明した。さらに、月経困難症に関するゲノムワイド関連解析により、NGF、IL1A、IL1Bの発現に関連するLOCUSとの関連を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内膜症に対する新規病理診断マーカーを見出した。これにより、診断が難しい稀少部位子宮内膜症の病理診断がより正確になり、術後にホルモン療法が必要な患者を正確に抽出し、子宮内膜症の増悪や再発の抑制につながると考える。また、月経困難症とNGFやIL1の関連を見出したことで、早期診断法や新規治療法の開発につながると考える。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the pathogenesis of endometriosis, it is essential to focus on the epithelial cells of endometriosis. We focused on the properties of endometriotic epithelial cells. In addition, we focused on epithelial cells of extragenital endometriosis, and found that PAX8 is a highly sensitive endometriotic epithelial marker. We also demonstrated that IFITM1 can be used as a novel endometriosis stromal cell marker. In addition, a genome-wide association analysis of dysmenorrhea revealed an association with LOCUS associated with NGF, IL1A, and IL1B. Further studies will be conducted based on these results.

研究分野：子宮内膜症

キーワード：子宮内膜症 月経困難症 GWAS PAX8 IFITM1 ALDH1A

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症研究の難しさは、発生原因が仮説の域をでないこと、そして、病巣の主要な構成成分である子宮内膜症上皮細胞の分離培養の困難さにあると考える。そのため、我々も含めて、卵巣子宮内膜症から分離培養した子宮内膜症間質細胞、もしくは、子宮内膜症患者の正所性子宮内膜を用いて研究を行っていた。しかし、子宮内膜症間質細胞においては、子宮内膜間質のマーカーCD10を発現している細胞はごくわずかであり、いわゆる上皮細胞を支える母地としての間質の一般的特徴を欠いている可能性がある。ホルモンレセプター、血管新生因子、炎症性サイトカイン、ケモカインなどの内膜症の病態において重要な働きをもつ分子の発現が子宮内膜症上皮細胞に高いことが報告されており、炎症惹起メカニズムについて、間質細胞のみの検討では不十分である。さらに、子宮内膜症を発生母地とする卵巣がんには類内膜腺癌と明細胞癌があり、0.72%の頻度で癌化することが報告されている。子宮内膜症の発生のメカニズム、病態生理、癌化に関する研究においても、やはり子宮内膜症上皮細胞を用いた検討が必要である。子宮内膜症の病態の解明には、子宮内膜症上皮にfocusすることが必須であると考え、我々は、子宮内膜症上皮細胞そのものの性質に注目し、研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

そこで、我々は、子宮内膜症上皮細胞そのものの性質に注目し、上皮にフォーカスした子宮内膜症研究を行うこととした。これまで、初代子宮内膜症上皮細胞の分離培養に成功し、RNAシーケンスによる網羅的遺伝子解析に供した。さらに、稀少部位子宮内膜症の病理組織検体を収集し、新規病理マーカーに関する検討を行うこととした。この研究基盤を用いて、新規治療ターゲットやバイオマーカーの探索、悪性化メカニズムの解明を行っていくことを本研究の目的とした。

## 3. 研究の方法

子宮内膜症上皮細胞を用いた検討を行った。また、稀少部位子宮内膜症の組織検体を収集し、病理診断に用いるための新規子宮内膜症上皮マーカー、間質マーカーについて検討した。また、網羅的遺伝子解析の結果をもとに、ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 が子宮内膜症上皮に高発現であることを示唆するデータを得たため、子宮内膜症上皮細胞および子宮内膜上皮における発現パターンを免疫染色法にて明らかにすることにした。

また、月経困難症について GWAS を行った。まず、ご協力いただいた女性ボランティアが自宅で採取した唾液より抽出した DNA から約 60 万 SNP の遺伝子情報を読み取った。このようにして得た 11,348 人、約 54 万 SNP の遺伝子情報と女性ボランティア自身が回答した体質に関する WEB アンケートの結果を用いて、網羅的な解析 (GWAS) を行い、バストサイズや月経痛など女性特有の体質と関連の強い遺伝子領域を探索した。

## 4. 研究成果

我々は、子宮内膜症上皮細胞そのものの性質に注目し、子宮内膜症上皮に対する網羅的遺伝子解析の結果から上流解析、下流解析を行うことで、子宮内膜症に関連する経路を推定することができた。また、稀少部位子宮内膜症、子宮内膜症の上皮細胞に着目し、PAX8 が感度の高い子宮内膜症上皮マーカーとなることをつきとめ、reproductive sciences 誌に

論文発表をした。また、間質細胞についても IFTM1 が、新規子宮内膜症間質細胞マーカーとして使えることを証明し、reproductive sciences 誌に論文発表をした。さらに、月経困難症に関するゲノムワイド関連解析により、NGF,IL1A,IL1B の発現に関連する LOCUS との関連を発見し、Scientific Reports 誌に論文発表を行った。研究成果としては、月経痛の重い傾向の人と軽い傾向の人とで異なる遺伝型の組み合わせが、1 番染色体の NGF および 2 番染色体の IL1A と呼ばれる遺伝子領域に存在することが明らかにした。NGF は神経の成長に関わる遺伝子としてよく知られており、過去の研究でも月経困難症における痛みの強さと関連していることが報告されている。また、IL1A は痛みや炎症を引き起こす炎症性サイトカインと呼ばれるタンパク質をコードし、プロスタグランジン(子宮を収縮させ陣痛を引き起こすホルモンであり、月経痛の主な原因と言われている)の生産を促すことも知られている。更に、IL1A は子宮内膜症と関連が強いことも過去の研究で報告されている。また、組織幹細胞マーカーである ALDH1A1, ALDH1A2, ALDH1A3 の子宮内膜、子宮内膜症における発現パターンを明らかにし、これらの分子の子宮内膜症発症への関与について示唆する結果を得た。この結果については、reproductive sciences 誌に論文発表をした。これらの成果に基づいて、さらなる研究を続けていく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名<br>Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Johnson Todd A., Morino Ryoko, Nakazono Kazuyuki, Kamitsuji Shigeo, Akita Masanori, Kawajiri Maiko, Kami Azusa, Hoshi Yuria, Tada Asami, Ishikawa Kenichi, Hine Maaya, Kobayashi Miki, Kurume Nami, Fujii Tomoyuki, Kamatani Naoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>8          |
| 2. 論文標題<br>Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs                                                                                                                         | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                                                                                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>8502 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-25065-9                                                                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|                                                                                                                                                                                                      |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Neriishi Kazuaki, Hirata Tetsuya, Fukuda Shinya, Izumi Gentaro, Nakazawa Akari, Yamamoto Naoko, Harada Miyuki, Hirota Yaushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>44                |
| 2. 論文標題<br>Long-term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis                                                                                                               | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research                                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>1439 ~ 1444 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13674                                                                                                                                                        | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                                                                                                                                         |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Neriishi Kazuaki, Nakazawa Akari, Takamura Masashi, Izumi Gentaro, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>225             |
| 2. 論文標題<br>Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis                                                  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology                                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>118 ~ 123 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejogrb.2018.04.021                                                                                                                                                | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Arakawa Tomoko, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>ahead of print |
| 2. 論文標題<br>PAX8: A Highly Sensitive Marker for the Glands in Extragenital Endometriosis                                                                                                                                                          | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Reproductive Sciences                                                                                                                                                                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>-        |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/1933719119828095                                                                                                                                                                                             | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                    |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Sun Hui, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Ma Suke, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>ahead of print |
| 2. 論文標題<br>IFITM1 is a Novel, Highly Sensitive Marker for Endometriotic Stromal Cells in Ovarian and Extragenital Endometriosis                                                                                                                                    | 5. 発行年<br>2019年        |
| 3. 雑誌名<br>Reproductive Sciences                                                                                                                                                                                                                                    | 6. 最初と最後の頁<br>-        |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/1933719119831782                                                                                                                                                                                                               | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                                        |                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1. 著者名<br>shinya fukuda, tetsuya hirata,                                                                                                               | 4. 巻<br>225       |
| 2. 論文標題<br>Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis | 5. 発行年<br>2018年   |
| 3. 雑誌名<br>European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology                                                                         | 6. 最初と最後の頁<br>118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br><a href="https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.021">https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.021</a>                    | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|                                                                                                                                                     |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ma S, Hirata T, Arakawa T, Sun H, Neriishi K, Fukuda S, Nakazawa A, Wang Y, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. | 4. 巻<br>27            |
| 2. 論文標題<br>Expression of ALDH1A Isozymes in Human Endometrium With and Without Endometriosis and in Ovarian Endometrioma                            | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Reproductive Sciences                                                                                                                     | 6. 最初と最後の頁<br>443-452 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                                                                                                                      | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|                                                                                                                                                                                                                                           |                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1. 著者名<br>Nakazawa Akari, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Nagashima Natsuki, Fukuda Shinya, Neriishi Kazuaki, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Koizumi Yoshio, Fujii Tomoyuki, Irahara Minoru, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>14                      |
| 2. 論文標題<br>A survey of public attitudes toward uterus transplantation, surrogacy, and adoption in Japan                                                                                                                                   | 5. 発行年<br>2019年                 |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE                                                                                                                                                                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>0223571 ~ 0223571 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1371/journal.pone.0223571                                                                                                                                                                             | 査読の有無<br>有                      |
| オープンアクセス<br>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<br>-                       |

|                                                                                                                                                                                                             |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Arakawa Tomoko, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Neriishi Kazuaki, Fukuda Shinya, Ma Suke, Sun Hui, Nagashima Natsuki, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Wada Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>45                |
| 2. 論文標題<br>Clinical aspects and management of inguinal endometriosis: A case series of 20 patients                                                                                                          | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research                                                                                                                                                    | 6. 最初と最後の頁<br>2029 ~ 2036 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1111/jog.14059                                                                                                                                                          | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                                                         |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Tsuruga Tetsushi, Hirata Tetsuya, Akiyama Ikumi, Matsumoto Yoko, Oda Katsutoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>45                |
| 2. 論文標題<br>Mixed endometrioid and clear cell carcinoma arising from laparoscopic trocar site endometriosis              | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>1613 ~ 1618 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1111/jog.14014                                                                      | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1. 著者名<br>Hidari Tokie, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Koga Kaori, Neriishi Kazuaki, Fukuda Shinya, Nakazawa Akari, Nagashima Natsuki, Ma Suke, Sun Hui, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka | 4. 巻<br>19       |
| 2. 論文標題<br>Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy                                                                                                                                                             | 5. 発行年<br>2019年  |
| 3. 雑誌名<br>BMC Women's Health                                                                                                                                                                                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>59 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1186/s12905-019-0760-z                                                                                                                                                                                                  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

|                                                                                                                                                                                                                                            |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M, Nakajima J, Horie S, Nakai H, Enomoto T, Mandai M, Narahara H, Kitawaki J, Harada T, Katabuchi H, Yoshimura K, Osuga Y | 4. 巻<br>27            |
| 2. 論文標題<br>A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan                                                                                                                                                                           | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Minimally Invasive Gynecology                                                                                                                                                                                         | 6. 最初と最後の頁<br>80 ~ 87 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.021                                                                                                                                                                                | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

|                                   |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平田 哲也                  |
| 2. 発表標題<br>臍部子宮内膜症の診断、治療についての全国調査 |
| 3. 学会等名<br>第40回エンドメトリオーシス学会       |
| 4. 発表年<br>2019年                   |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>平田 哲也                   |
| 2. 発表標題<br>日本人の月経困難症に関するゲノムワイド関連解析 |
| 3. 学会等名<br>第40回エンドメトリオーシス学会        |
| 4. 発表年<br>2019年                    |

|                                          |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>討 錬石 和明、平田 哲也、福田              |
| 2. 発表標題<br>有症状の子宮腺筋症患者に対するジェノゲスト長期投与に関する |
| 3. 学会等名<br>エンドメトリオーシス学会                  |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>討 左 時江、平田 哲也、福田                        |
| 2. 発表標題<br>片側子宮内膜症性卵巢嚢胞に対し腹腔鏡下片側付属器切除術を行った症例の後方視的 |
| 3. 学会等名<br>エンドメトリオーシス学会                           |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|  |                           |                       |    |