

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16824

研究課題名（和文）子宮内膜症への網羅的TCRレパートリー解析の導入；新規子宮内膜症治療戦略に向けて

研究課題名（英文）Comprehensive analyses of TCR repertoire for endometriosis; Towards novel endometriosis treatment strategies

研究代表者

渡邊 善 (WATANABE, Zen)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：40722567

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：子宮内膜症は、女性のQOLを著しく低下させる症状を伴う慢性炎症性疾患であり、その罹患者数は近年でも増加している。子宮内膜症の発生過程においては、遺伝的背景と環境因子とともに免疫機構に関連している。免疫機構に密接に関連するT細胞受容体の構造を解析することで、子宮内膜症に特異性を検索した。

個々の子宮内膜症患者からはいくつかの特徴的な構造が散見された。一方で子宮内膜症全体における類似性や非子宮内膜症との差異を見出すまでには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

T細胞受容体の特異的な構造を発見することで、新しいコンセプトを持った治療戦略の開発に寄与することを期待される。本研究では、子宮内膜症における特異的な抗原を求めるまでには至らなかったが、今回得られたデータは、今後の研究コンセプトを上げるヒントになるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Endometriosis is a chronic inflammatory disease with symptoms that significantly reduce the quality of life of women, and the patients affected by endometriosis has been increasing in recent years. The developmental process of endometriosis is related to the immune system as well as genetic background and environmental factors. By analyzing the structure of the T cell receptor, which is closely related to the immune system, we searched for specificity in endometriosis.

Several characteristic structures were found in individual endometriosis patients. On the other hand, we could not find similarities in endometriosis as a whole and differences from non-endometriosis.

研究分野：婦人科学

キーワード：子宮内膜症 T細胞レセプターレパートリー解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は、月経困難症、慢性骨盤痛、妊孕性低下など女性の QOL を著しく低下させる症状を伴う慢性炎症性疾患であり、その罹患者数は近年でも増加している。子宮内膜症の発生過程においては、遺伝的背景と環境因子が相互的に関与していると考えられ、その発症や進展において免疫応答の破綻、脆弱性が注目されている。その観点から病態に免疫が関与する腫瘍や膠原病、感染で確認されている T 細胞受容体 (TCR) の多様性は、子宮内膜症の発生や進展においても関連性が推測され、子宮内膜症に特異的な抗原がいくつか存在している可能性が高いと考える。

2. 研究の目的

子宮内膜症およびその他の良性疾患を有する手術症例を対象に TCR 遺伝子を網羅的に解析する (TCR レポートリー解析) ことにより、子宮内膜症症例に共通し、かつ特異的な TCR 遺伝子の構造とそれに対応する特異的抗原を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、2018 年 1 月から 2019 年 12 月までの期間に、東北大学病院婦人科にて良性疾患の診断に対して、手術療法を施行した患者を対象とした。さらに全対象者を、子宮内膜症を有するグループ (子宮内膜症群) と、子宮内膜症が存在しないその他の良性疾患のグループ (コントロール群) に群分けした。

全対象者に対し、手術直前の血液検体をサンプリングした。TCR レポートリー解析から、各検体における T 細胞受容体 α 鎖 (TRA) および β 鎖 (TRB) での V-J 遺伝子の組み合わせ、相補性決定領域 (Complementarity-determining region : CDR3) について求め、CDR3 の頻度を集計し、子宮内膜症群とコントロール群の間で比較検討を行った。

4. 研究成果

対象として婦人科良性疾患手術患者 43 名がリクルートした。そのうち、子宮内膜症群は 17 例、コントロール群 26 例であった。全対象から採取した血液検体から、TCR レポートリー解析が可能な RNA 量を得られた解析対象は 20 例で、うち子宮内膜症群が 12 例、コントロール群が 8 例であった。

各群の年齢の中央値 (範囲) は、それぞれ 37.5 歳 (30-46 歳)、33.5 歳 (20-45 歳) であった。子宮内膜症群では 13 例 (91.7%) にチョコレート嚢胞を認めた。全例が子宮内膜症 rASRM 分類 ~ 期であった。コントロール群での手術適応疾患は、筋腫と卵巣腫瘍が 4 例ずつで、1 例では筋腫と卵巣腫瘍の合併であった。その他、卵管性不妊症 (卵管瘤水腫、卵管閉塞) 1 例 (12.5%) が含まれていた。

(1) 子宮内膜症群における TCR レポートリー解析

図 1、図 2 は、子宮内膜症群 12 例の TRA および TRB における TCR レポートリー解析で求められた各種 CDR3 アミノ酸配列の頻度を、改めて V-J 遺伝子の組み合わせ別に積み重ねて、症例毎に 3D グラフで表したものになる。

TRA、TRB いずれの解析においても、各症例の 1 から 10 種類程度の頻度高い V-J 遺伝子の組み合わせがあることを示していた。一方で、子宮内膜症群内比較において、頻度が 1% よりも高い V-J 遺伝子の組み合わせにおいて、類似性を見出すことはできなかった。

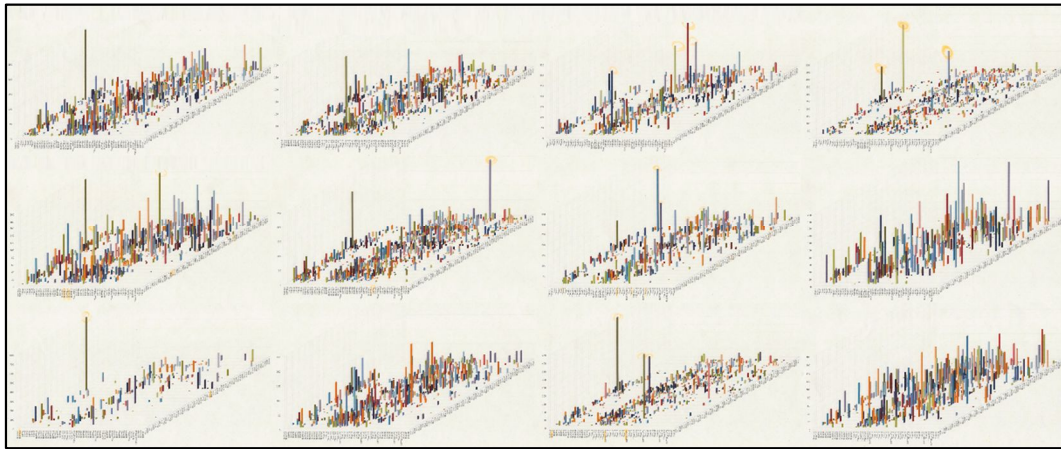


図1 子宮内膜症群における TRA の V-J 遺伝子の組み合わせ別の頻度

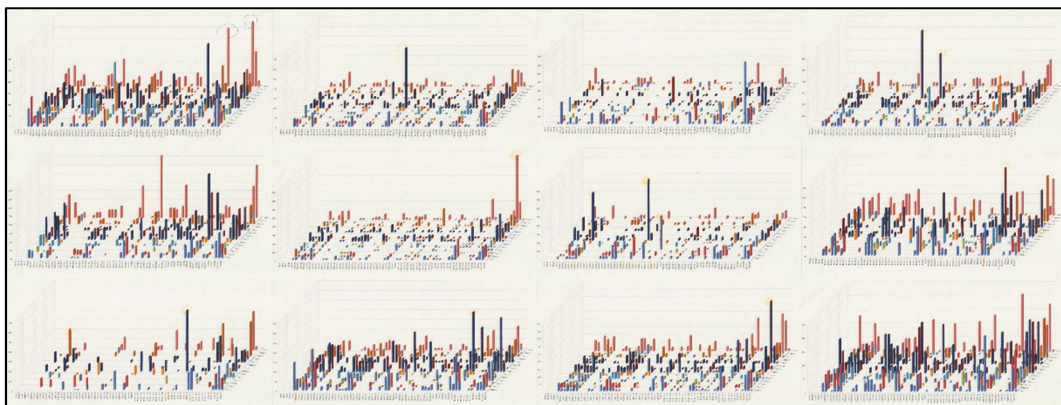


図2 子宮内膜症群における TRB の V-J 遺伝子の組み合わせ別の頻度

(2) コントロール群との群間比較

図3、4にコントロール群の TRA および TRB の V-J 遺伝子の組み合わせ別の頻度を示す。子宮内膜症群との比較において、組み合わせの差異を見出すことはできなかった。

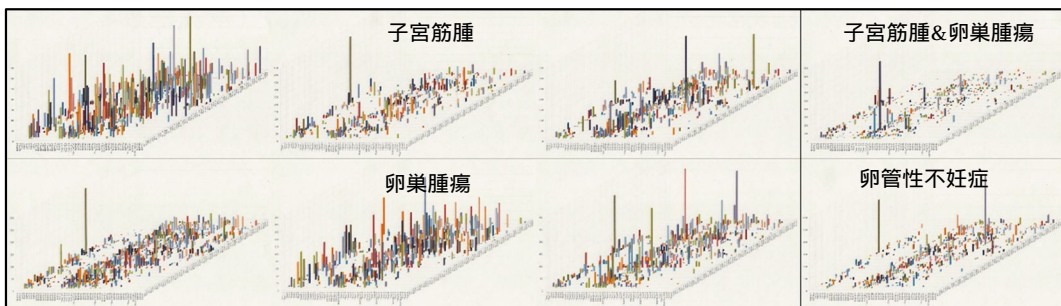


図3 コントロール群における TRA の V-J 遺伝子の組み合わせ別の頻度

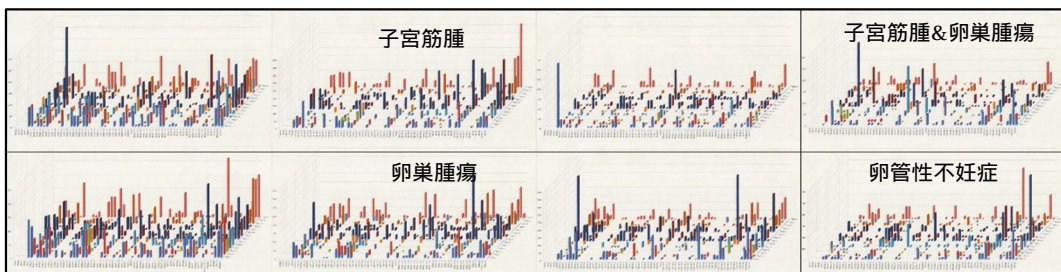


図4 コントロール群における TRB の V-J 遺伝子の組み合わせ別の頻度

網羅的な TCR レパートリー解析から子宮内膜症の免疫機構の理解に近づき、この疾患への治療戦略に寄与できると期待したが、本研究では、子宮内膜症に特異的な TCR 遺伝子の特徴を捉えるまでには至らなかった。当初では、子宮内膜症の検体を 50 例収集する計画であったが、新型コロナウイルスの感染拡大により、手術自体が長らく中断せざるをえなかったため、検体の収集も中断を余儀なくされた。結果、予定の半分以下の検体しか収集できなかったことが大きく影響したと考える。また、子宮内膜症病変に加え、正所子宮内膜、腹腔内貯留液（腹腔内洗浄液）も TCR レパートリー解析を実施する予定であったが、解析に耐えうる RNA 量を有する検体量を採取できなかったことから、今回の研究の中で、成果を得るまでに至らなかった。さらに、比較的一般的で良性疾患である子宮内膜症では、多様性も多岐にわたることが予想される中、特異性を証明するためには、解析において、前治療歴、病期といった疾患による属性や年齢や合併症といった基礎属性などで調整もしくは層別をする必要があり、その解析には相当数の検体対象が必要だったと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	小笠原 康悦 (OGASAWARA Kouetsu)		

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