

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09274

研究課題名(和文) 子宮内膜症発症・内膜症性嚢胞癌化に関わる膣細菌叢のメタゲノム解析

研究課題名(英文) The vaginal microbiome in pathogenesis of endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer

研究代表者

信田 政子 (SHIDA, Masako)

東海大学・医学部・講師

研究者番号：10338717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症と月経血逆流・腹腔内免疫系との関連及び、初交若年化という観点から、申請者は子宮内膜症の発症・癌化・若年化と膣細菌叢との関連性を想定し、健康女性膣細菌叢との比較を通して子宮内膜症、明細胞腺癌発症のリスク因子となる細菌群の特定、細菌群の分布パターンを分析した。116例(健康人19例、子宮内膜症性嚢胞21例、卵巣癌46例、境界悪性卵巣腫瘍12例、良性卵巣腫瘍6例、子宮筋腫7例、その他5例)の膣細菌叢を次世代シーケンサーにて分析し、517種類の細菌群を中心に解析を行った。PCA分析によって、健康人、卵巣癌と内膜症性嚢胞例ではその膣細菌叢の細菌群のパターンに違いがある可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果をもとに内膜症・卵巣明細胞癌の発症に関連する細菌群を同定することで、発癌リスクマーカーとしての意義だけでなく、胃がんでのピロリ菌除去のように新しい予防治療法開発の可能性が想定される。本研究は、日本人に多く、若年者に発症し、かつ予後の悪い卵巣明細胞癌を、その前駆病変の子宮内膜症の発症を絡めた発想で立案した内容であり、少子化などの重要な国家的問題に対する解決策の一つになる可能性を秘める。

研究成果の概要(英文)：We hypothesized the impact of vaginal microbiome in pathogenesis of endometriosis and endometriosis-related ovarian cancer in young women because the pathogenesis of endometriosis is menstrual blood reflux into abdominal cavity which causes the change of its immunological environment, and sexual debut in more younger generations than before might cause the change in the vaginal microbiome. We analyzed 119 patient's vaginal microbiome by SGS, and PCA analysis showed the different patterns of vaginal microbiome between healthy women and patients of ovarian cancer, and endometriosis.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮内膜症 卵巣癌 明細胞癌 膣細菌叢 メタゲノム解析

1．研究開始当初の背景

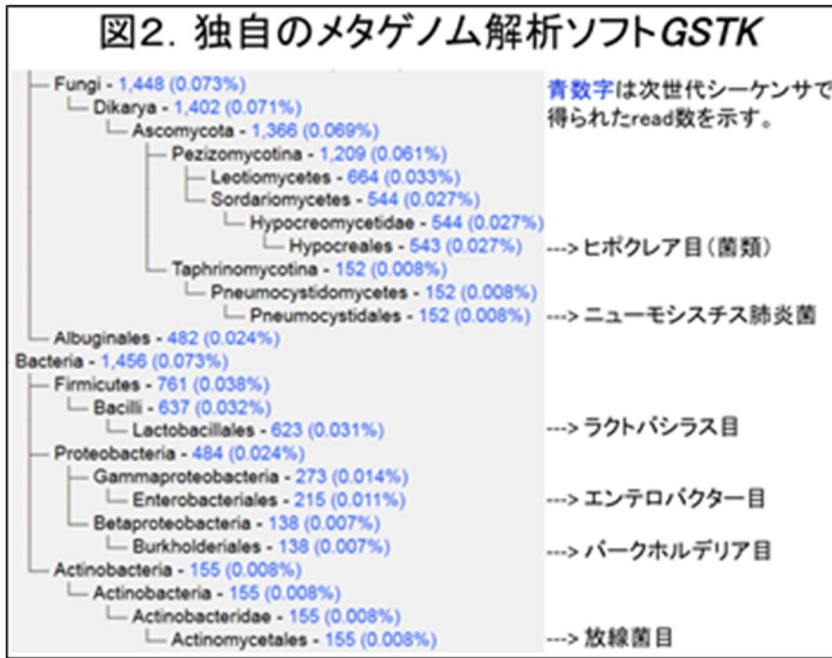
体内細菌叢が各種疾患と関連することが明らかになり、メタゲノム解析は非常に注目されている。本邦では子宮内膜症の若年化や、子宮内膜症が前駆病変の卵巣明細胞癌の増加が報告されており、そのために若年者の卵巣癌死亡率は欧米よりも高い。子宮内膜症と月経血逆流・腹腔内免疫系と密接な関連及び、性交開始の若年化・Sex Partner の増加という若年女性の性行動の変化という二つの観点から、申請者は子宮内膜症の若年化と腔細菌叢との関連性を想定した。本邦での若年化を示す婦人科疾患は子宮頸癌、子宮内膜症、卵巣明細胞癌である。婦人科癌を専門として診療を行っている、子宮内膜症を母地として発症した明細胞腺癌の若年者の死亡例を多く経験し、とても悲惨であり悲しいことである。よって内膜症さらには明細胞癌発症のメカニズムを解明し発症の予防をする取り組みは臨床医としてはぜひ取り組みたい課題であった。子宮頸癌の原因はヒトパピローマウイルスであることが証明されており、頸癌若年化は性交開始年齢の若年化が原因と説明されている。性交開始若年化は Sex Partner の増加という性行動の変化を若年女性にもたらして、この変化が若年女性の腔内細菌叢に何らかの変化を及ぼしていることは容易に想像できる。東海大にメタゲノム解析が専門の研究分担者が赴任なされたことで、疾患の若年化・性行動の変化・腔細菌叢の変化、この3つのキーワードがメタゲノム解析と結びつき、お互いの研究室の討論にて本計画の発想に至った。

2．研究の目的

健康女性と疾患を持つ患者症例の腔細菌叢の比較を通して子宮内膜症、明細胞腺癌発症のリスク因子となる細菌群の特定、細菌群の分布パターンを同定することが目的である。

3．研究の方法（図1-2）

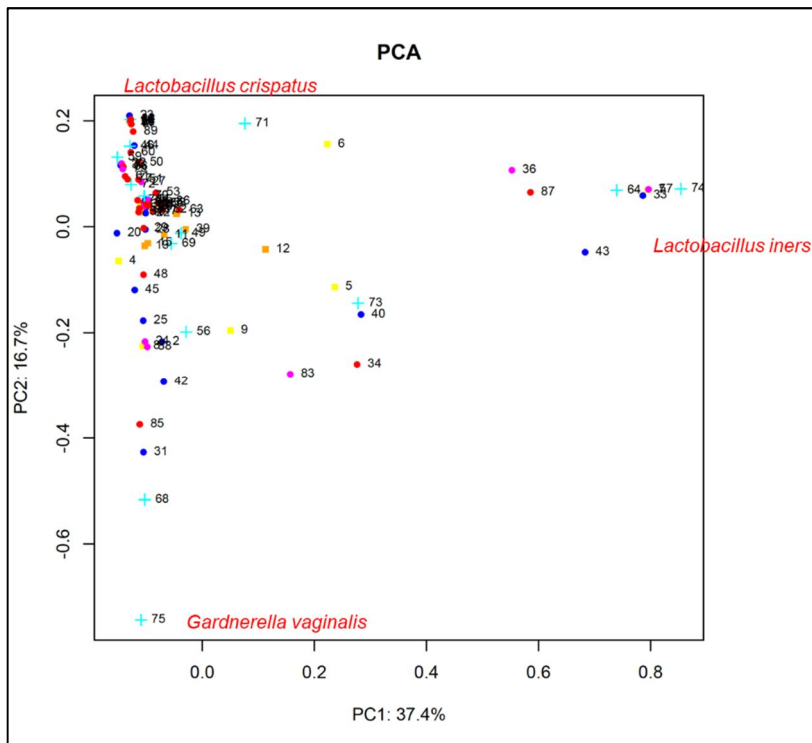




婦人科疾患例（卵巣癌、内膜症性嚢胞）及び健常人より膣分泌物を採取し、次世代シーケンサーを用いて膣細菌叢を解析した。具体的には、DNA抽出後に、次世代シーケンサー IonPGM で 16S rRNA 遺伝子領域をシーケンスして細菌叢データを得た。これを GenomeSync を使った独自の高解像度ゲノム解

析（上図）にかけ、さらに MultiExperiment Viewer (MeV)を用いて細菌種分布のクラスタリング解析を行った。

4. 研究成果



116例（健常人19例、子宮内膜症性嚢胞21例、卵巣癌46例、境界悪性卵巣腫瘍12例、良性卵巣腫瘍6例、子宮筋腫7例、その他5例）の膣細菌叢を分析し、517種類の細菌群を中心に解析を行った。PCA分析によって、健常人、卵巣癌と内膜症性嚢胞例ではその膣細菌叢の細菌群のパターンに違いがある可能性が示唆された（左図）。今後

さらなる症例の集積、解析が必要である。昨今では、体外受精を受けた例の膣細菌叢を調べることにより、妊娠に至る確率を予測ができる、つまりある特定菌種の存在により体外受精による着床がうまくいかないことが高い精度で予測される、あるいは、卵巣癌と卵管組織の細菌叢の違いの検査より卵巣癌の発生・進展に特定の菌種が関与する可能性も示唆されるとの報告からも、膣細菌叢が子宮内膜を越えた腹腔内に影響を与えていることも証明されつつあり、今後も、子宮内

膜症性嚢胞、卵巣明細胞癌、腔細菌叢というキーワードで本研究を継続していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Matsuo K, Cripe JC, Kurnit KC, Mikami M, Shida M, et al.	4. 巻 155(1)
2. 論文標題 Recurrence, death, and secondary malignancy after ovarian conservation for young women with early-stage low-grade endometrial cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 39-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2019.08.007.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Hayashi M, Matsuo K, Tanabe K, Ikeda M, Miyazawa M, Yasaka M, Machida H, Shida M, Imanishi T, Grubbs BH, Hirasawa T, Mikami M.	4. 巻 11(5)
2. 論文標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA): A Potential New Tool for Early Detection of Ovarian Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 E591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11050591.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Matsuo K, Ross MS, Yunokawa M, Shida M, Mikami M, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Tumor characteristics and outcome of uterine carcinosarcoma in women aged 80 years.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 25-32
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.suronc.2019.02.002.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する
1. 著者名 Matsuo K, Hom MS, Yabuno A, Shida M, Kakuda M, Adachi S, Mandelbaum RS, Ueda Y, Hasegawa K, Enomoto T, Mikami M, Roman LD.	4. 巻 152(3)
2. 論文標題 4. Association of statins, aspirin, and venous thromboembolism in women with endometrial cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 605-611
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ygyno.2018.12.020.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, Satoh Shinya, Shida Masako, Ikeda Yuji, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Characterizing sarcoma dominance pattern in uterine carcinosarcoma: Homologous versus heterologous element	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 433 ~ 440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.suronc.2018.05.017	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Ross Malcolm S., Yunokawa Mayu, Johnson Marian S., Machida Hiroko, Omatsu Kohei, Klobocista Merieme M., Im Dwight D., Satoh Shinya, Baba Tsukasa, Ikeda Yuji, Bush Stephen H., Hasegawa Kosei, Blake Erin A., Takekuma Munetaka, Shida Masako, Nishimura Masato, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Clinical utility of CA-125 in the management of uterine carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2018.29.e88	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, Satoh Shinya, Shida Masako, Ikeda Yuji, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Proposal for a Risk-Based Categorization of Uterine Carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3676 ~ 3684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6695-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Iwase Haruko, Furukawa Seigi, Hirasawa Takeshi, Asai Satoshi, Ohara Tatsuru, Hosonuma Shinji, Endo Shinichi, Tazo Yuki, Sato Hidetaka, Takada Toshio, Arai Masahide, Ikeda Masae, Shida Masako, Yoshioka Norihito, Tozawa-Ono Akiko, Suzuki Nao, Mikami Mikio, Onda Takashi	4. 巻 28
2. 論文標題 The Clinical Features of Recurrent Endometrial Cancer in Japan: Chemotherapy Instead of Radiotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecologic Cancer	6. 最初と最後の頁 1616 ~ 1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/IGC.0000000000001346	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsuo Koji, Takazawa Yutaka, Ross Malcolm S., Elishaev Esther, Yunokawa Mayu, Sheridan Todd B., Bush Stephen H., Klobocista Merieme M., Blake Erin A., Takano Tadao, Baba Tsukasa, Satoh Shinya, Shida Masako, Ikeda Yuji, et al.	4. 巻 25
2. 論文標題 Significance of Lymphovascular Space Invasion by the Sarcomatous Component in Uterine Carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 2756 ~ 2766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1245/s10434-018-6547-x	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Matsuo Koji, Yabuno Akira, Hom Marianne S., Shida Masako, Kakuda Mamoru, Adachi Sosuke, Mandelbaum Rachel S., Ueda Yutaka, Hasegawa Kosei, Enomoto Takayuki, Mikami Mikio, Roman Lynda D.	4. 巻 149
2. 論文標題 Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I?II endometrioid endometrial cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2018.02.012	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Mikami Mikio, Shida Masako, Shibata Takeo, Katabuchi Hidetaka, Kigawa Junzo, Aoki Daisuke, Yaegashi Nobuo	4. 巻 29
2. 論文標題 Impact of institutional accreditation by the Japan Society of Gynecologic Oncology on the treatment and survival of women with cervical cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2018.29.e23	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsuo Koji, Tanabe Kazuhiro, Ikeda Masae, Shibata Takeo, Kajiwar Hiroshi, Miyazawa Masaki, Miyazawa Mariko, Hayashi Masaru, Shida Masako, Hirasawa Takeshi, Roman Lynda D., Mikami Mikio	4. 巻 297
2. 論文標題 Fully sialylated alpha-chain of complement 4-binding protein (A2160): a novel prognostic marker for epithelial ovarian carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Gynecology and Obstetrics	6. 最初と最後の頁 749 ~ 756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-018-4658-z	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Tanabe Kazuhiro, Matsuo Koji, Miyazawa Masaki, Hayashi Masaru, Ikeda Masae, Shida Masako, Hirasawa Takeshi, Sho Ryuichiro, Mikami Mikio	4. 巻 32
2. 論文標題 UPLC-MS/MS based diagnostics for epithelial ovarian cancer using fully sialylated C4-binding protein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Chromatography	6. 最初と最後の頁 e4180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bmc.4180	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsuo Koji, Ross Malcolm S., Im Dwight D., Klobocista Merieme M., Bush Stephen H., Johnson Marian S., Takano Tadao, Blake Erin A., Ikeda Yuji, Nishimura Masato, Ueda Yutaka, Shida Masako, Hasegawa Kosei, et al.	4. 巻 148
2. 論文標題 Significance of venous thromboembolism in women with uterine carcinosarcoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 267 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2017.11.036	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Tanabe K, Ikeda M, Hayashi M, Matsuo K, Yasaka M, Machida H, Shida M, Katahira T, Imanishi T, Hirasawa T, Sato K, Yoshida H, Mikami M.	4. 巻 12(9)
2. 論文標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis Combined with Artificial Intelligence (CSGSA-AI) to Diagnose Early-Stage Ovarian Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 E2373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092373.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Shigeta S, Shida M, Nagase S, Ikeda M, Takahashi F, Shibata T, Yamagami W, Katabuchi H, Yaegashi N, Aoki D, Mikami M.	4. 巻 159
2. 論文標題 Epidemiological guideline influence on the therapeutic trend and patient outcome of uterine cervical cancer in Japan: Japan society of gynecologic oncology guideline evaluation committee project.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gynecol Oncol	6. 最初と最後の頁 248-255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2020.07.023.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Matsuo K, Tanabe K, Hayashi M, Ikeda M, Yasaka M, Machida H, Shida M, Sato K, Yoshida H, Hirasawa T, Imanishi T, Mikami M.	4. 巻 12(9)
2. 論文標題 Utility of Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA) for the Detection of Early Stage Epithelial Ovarian Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 E2374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12092374.	査読の有無 有
オープンアクセス 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 該当する

1. 著者名 Yoshida H, Yamamoto M, Shigeta H, Yasaka M, Machida H, Ikeda M, Shida M, Hirasawa T, Mikami M.	4. 巻 41(6)
2. 論文標題 Usefulness of laparoscopic restaging surgery for patients diagnosed with apparent early ovarian/fallopian tubal cancer by a prior surgery, a case control observational study in a single institute in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Gynaecol Oncol	6. 最初と最後の頁 960-968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.ejgo.2020.06.2224	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 M Mikami, K Tanabe, K Matsuo, M Ikeda, M Hayashi, M Yasaka, H Machida, M Shida, T Hirasawa, T Imanishi.
2. 発表標題 1. Early ovarian cancer detection by deep learning: Two-dimensional comprehensive serum glycopeptide spectra analysis.
3. 学会等名 SGO 2020 Annual Meeting on Women's Cancer. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M Ikeda, M Mikami, K Tanabe, K Matsuo, M Miyazawa, M Hayashi, H Machida,
2. 発表標題 Comprehensive Serum Glycopeptide Spectra Analysis (CSGSA) might be a new
3. 学会等名 ASGO 5th International Workshop on Gynecologic Oncology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 M Hayashi, M Miyazawa, M Miyazawa, H Machida, M Ikeda, M Shida, THirasawa,
2 . 発表標題 Diagnosis of early stage ovarian clear cell carcinoma (CCC) and endometrioid carcinoma (EMC) - the combination assay of A2160 (Alpha-chain of Complement 4-Binding Protein with Fully-Sialylated Glycans)
3 . 学会等名 ASGO 5th International Workshop on Gynecologic Oncology (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 M Yasaka, M Ikeda, M Shida, T Hirasawa, M Mikami, Y Kobayashi, S Nagase, M Yokoyama, T Enomoto, H Katabuchi
2 . 発表標題 Predictors for Positive Surgical Margin of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3 After Therapeutic Cervical Conization: A Retrospective Multicenter Study
3 . 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 H Machida, I Oiwa, S Amatsu, T Narayama, T Iida, M Shida, T Hirasawa, M Mikami
2 . 発表標題 Trends and Survival Outcomes of Women with Cervical Adenocarcinoma
3 . 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 T Narayama, M Ikeda, M Shida, T Hirasawa, M Mikami, Y Kobayashi, S Nagase, M Yokoyama, T Enomoto, H Katabuchi
2 . 発表標題 Prevention of Preterm Delivery After Cervical Conization for Cervical
3 . 学会等名 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2018) (国際学会)
4 . 発表年 2018年

〔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
研究分担者	三上 幹男 (Mikami Mikio) (30190606)	東海大学・医学部・教授 (32644)	
研究分担者	平澤 猛 (Hirasawa Takeshi) (70307289)	東海大学・医学部・准教授 (32644)	
研究分担者	今西 規 (Imanishi Tadashi) (80270461)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

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
---------	---------