

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09752

研究課題名(和文)慢性子宮内膜炎に対するラクトフェリンに着目した治療法開発

研究課題名(英文)Development of Therapy with Lactoferrin for Chronic Endometritis

研究代表者

木村 文則(Kimura, Fuminori)

奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90322148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：慢性子宮内膜炎患者の着床期子宮内膜を採取し、子宮内膜間質細胞を単離し培養を行った。培養液中へのラクトフェリン添加により子宮内膜間質から分泌されるTNF α とIL1 β の分泌および遺伝子発現は減少した。また、TNF α 投与により人為的に炎症を増強したところIL1 β とIL6の分泌が増加したが、ラクトフェリン添加によりそれらの分泌および遺伝子発現が抑制された。また、ラクトフェリン添加によりAKTのリン酸化が抑制された。これらの結果からラクトフェリンは、AKTのリン酸化抑制を通して子宮内膜間質の炎症を抑制することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性子宮内膜炎は、着床障害の原因となる。現在、治療として抗菌薬投与がなされているが、1クールに2週間の内服を要するプロトコルもあり、また、このプロトコルを用いても治癒しない症例が多々認められる。いわゆる抗菌薬乱用による耐性菌の出現や腸内細菌叢の破壊などによる免疫系への悪影響が懸念される。これらより抗菌薬に依存しない治療方法の確立が必要であるが、ラクトフェリンは、抗炎症、抗微生物物質でFDAは妊娠中の使用の安全性も示している。今回の研究で子宮内膜の炎症の抑制効果およびそのメカニズムを示すことにより、慢性子宮内膜炎の新しい治療方法確立への可能性を示したと考えている。

研究成果の概要(英文)：The endometrium of implantation stage from patients with chronic endometritis was harvested, and endometrial stromal cells were isolated and cultured. The addition of lactoferrin to the culture medium decreased secretion and gene expression of TNF α and IL1 β secreted from the endometrial stroma. The secretion of IL1 β and IL6 increased when inflammation was artificially enhanced by TNF α administration, but their secretion and gene expression were suppressed by the addition of lactoferrin. In addition, lactoferrin suppressed phosphorylated AKT. These results indicate that lactoferrin suppresses inflammation in the endometrial stromal cells through suppressed phosphorylation of AKT.

研究分野：生殖医学

キーワード：慢性子宮内膜炎 着床障害 ラクトフェリン

1. 研究開始当初の背景

慢性子宮内膜炎（CE）は、子宮内膜の持続的かつ軽微な炎症によって特徴づけられる疾患である。CE は通常無症状であるが、時に異常子宮出血、骨盤痛、性交疼痛、白斑などの非特異的の症状のみを呈する（Rotterdam, 1978, Yörükoğlu and Kuyucouğlu, 1998）。CE は、月経直前と月経中以外は通常存在しない子宮内膜間質領域への形質細胞の浸潤によって病理学的に診断される（Crumら、1983年）。形質細胞の発現は、子宮内膜の何らかの成分に対する継続的な免疫反応の存在を示唆する（Kimuraら、2019年）。

CE は、不妊症や着床不全に関与することが示唆されている（Johnston-MacAnannyら、2010年、Smithら、2010年、Hirataら、2021年）。CE が妊娠あたりの期産率と生児率を低下させ、流産率を上昇させることは以前報告した（Morimune et al., 2021）。CE を発症した女性に抗生物質を投与すると、臨床所見と病理所見の両方が改善することから、現在、ドキシサイクリン、オフロキサシン、メトロニダゾールなどの抗菌薬が CE に対する最も一般的な治療法となっている（McQueenら、2014、Kitayaら、2017）。しかし、1クールに2週間の内服を要するプロトコールもあり、また、このプロトコールを用いても治癒しない症例が多々認められる。いわゆる抗菌薬乱用による耐性菌の出現や腸内細菌叢の破壊などによる免疫系への悪影響が懸念される。これらより抗菌薬を使用せずに CE 患者の子宮内膜の炎症を調節する方法の開発が期待されている。

子宮内膜は着床と妊娠の維持に不可欠である。子宮内膜の炎症は着床不全、流産、早産などの原因となるため、子宮内膜は炎症に対する様々な防御機構を備えている。子宮内膜では、天然の抗菌成分による自然免疫と、免疫担当細胞による防御が機能している（King et al., 2003）。ラクトフェリン（Lf）は、子宮内膜の自然免疫を担う糖タンパク質であり、ヒトの子宮内膜腺上皮に発現している（Masson et al., 1968）。Lf は、母乳、涙、唾液、胆汁、膵液、精液、子宮頸管粘液などの哺乳類の外分泌物や、好中球の二次顆粒に含まれている（Levy, 2004, Vogel, 2012）。Lf は、鉄結合能や抗菌・抗炎症・抗腫瘍活性など、様々な作用を發揮する。また、Lf がヒト子宮内膜の子宮内膜間質細胞（ESC）の細胞増殖を誘導することが報告されている（Yanaiharal et al, 2000）。Lf の発現はエストロゲン応答性であり、子宮内膜癌や過形成では、Lf は子宮内膜腺上皮細胞に過剰発現しているが（Walmerら、1995、Kelverら、1996、Tengら、2002）、それ以外の作用は不明である。

そこで、本研究では、Lf がヒト子宮内膜に対して抗炎症作用を示すかどうかを検討することとした。

2. 研究の目的

子宮内膜間質細胞の培養系を用い培養液中に牛型ラクトフェリンを添加し、子宮内膜間質の炎症への影響を検討する。

3. 研究の方法

滋賀医科大学附属病院で体外受精-胚移植（IVF-ET）による不妊治療を受けている女性を研究対象とした。いずれの患者も、免疫疾患、がん、感染症への感受性を高める疾患と診断されていない。カルテから患者データを収集した。

子宮内膜組織は分泌中期に採取した。着床期の子宮内膜組織を採取するため、排卵は尿中黄体形成ホルモン（LH）測定により予測した。患者は尿 LH 検査陽性から 5~9 日後に子宮鏡検査と掻爬術を受けた。最初の掻爬手術の際に各患者から採取した子宮内膜組織が CE の診断に用いた。子宮内膜組織は 10%ホルムアルデヒドで固定し、パラフィンに包埋し、4µm の厚さで切片を作成した。切片は、既報の通り、抗 CD138 抗体（製品番号 B-A38、ニチレイ株式会社東京、日本）で免疫染色した（Wu et al., 2017）。これらの検体を 1 人の病理医が検査した。高倍率視野（HPF）（顕微鏡で 400 倍に拡大した視野）10 力所に 1 個以上の CD138 陽性形質細胞が観察された時、CE と診断した。

細胞培養実験用の子宮内膜組織を得るため、軽度の掻爬を数回行った。子宮鏡検査と掻爬の当日、エストラジオール（E₂）とプロゲステロン（P₄）の血清レベルを測定するために血液サンプルが採取された。E₂ 値が 50 pg/mL 未満、P₄ 値が 6 ng/mL 未満の患者は除外された。

子宮内膜組織は、既報（Yamanaka et al., 2014, Wu et al., 2017）のように、初代細胞の導出に使用した。簡単に説明すると、0.2%コラゲナーゼ（Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA）と 0.005%デオキシリボヌクレアーゼ I（Worthington Biochemical Co., Lakewood, NJ, USA）と混合したミンチ状子宮内膜組織を 15 分毎に穏やかにピペットしながら空気中の 5%CO₂ の湿度雰囲気下で 37 °C、1 時間インキュベーションをした。消化後、コラゲナーゼを不活性化するために 10%炭処理 FBS（HyClone, GE Healthcare Life Sciences, Pittsburgh, PA）を添加した同量の DMEM / F12（1 : 1）（Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA）を加え、その後細胞懸濁液を 10 分間直立して、大きな腺構造を管の底に沈ませるようにした。次に、ストローム細胞の豊富な画分を含む上清を 70 µm のセルストレーナー（Falcon Life Sciences, Corning, NY, USA）で濾過し、続いて室温で 3 分間遠心分離を行った。ペレットを再懸濁した後、10 cm ディッシュ（Thermo Fisher Scientific）にディッシュあたり 2.2×10⁶ 個の生細胞を移した。10%FBS、100 IU/mL penicillin、100 µg/mL streptomycin 添加 DMEM 10 mL にて、37 °C、大気中 5% CO₂ 加湿の条件で培養した。1 時間後、培地を新しい培地に交換した。培地は 2~3

日おきに交換した。ビメンチン、サイトケラチン、vWF、 α -平滑筋アクチンの免疫細胞化学的検査により、ESCの純度が95%以上であることを確認した。ESCがコンフルエンスに達した時点で、24ウェルプレート(Thermo Fisher Scientific)に 10^5 個/ウェルの密度で播種し、後述の実験に使用した。

細胞培養上清の ELISA

ESCをbLf(0 ng/mL, 1 ng/mL, 1 μ g/mL, 1 mg/mL, Tatura Milk Industries Ltd., Tatura, Australia)添加または無添加で37℃にて培養を行った。培養液の回収と細胞収穫の24時間前に培養液を交換した。培養液を回収し、15,000 rpm、4℃で10分間遠心分離した後、上清を回収し、-80℃で保存し、さらに解析を行った。0.3 mLのトリプシンを数分間作用させ、10% FBS添加 DMEM/F12を0.3 mL加えて不活性化した後、セルカウンター付き倒立顕微鏡で各ウェルのESC数を計数した。

細胞培養上清中のTNF- α 、IL-1 β 、およびIL-6レベルを、ELISAキット(Human TNF-Quantikine ELISA Kit, Product No. DTA00D, Human IL-1 β /IL-1F2 Quantikine ELISA Kit, Product No. DLB50, Human IL-6 Quantikine ELISA Kit, Product No. D6050, R&D Systems Inc, Minneapolis, MN, USA)を使用して製造者の説明に従い測定した。

培養細胞からの RNA 抽出とリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応

ESCをbLf(0 ng/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL, 100 ng/mL, 1 μ g/mL, 10 μ g/mL, 100 μ g/mL, 1 mg/mL)とともに、またはbLfなしで、37℃、24時間培養した。その後の実験では、ESCをbLf、TNF- α (0.1または1 ng/mL, R&D Systems Inc.)抗Toll様受容体4(TLR4)抗体(10 μ g/mL, Hycult Biotech, Uden, The Netherlands)と共に培養した。

RNeasy Microキット(QIAGEN, K.K., Tokyo, Japan)を用いて、製造者の説明書に従ってESCからトータルRNAを抽出した。各サンプル(500 ng)を、Prime Script RT Master Mix(タカラバイオ、日本、滋賀)を用いて逆転写した。LightCycler 480 SYBR Green I Master(Roche, Castle Hill, Australia)を用いて、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、およびGAPDHに対する以下のような特異的プライマーを用いて、リアルタイムPCRを実施した。TNF- α 、F: 5'-CTGCCTGCTGCACTTTGGAG-3' および R: 5'-ACATGGGCTACAGGCTTGTCACT-3'(タカラ); IL-1 β 、F: 5'-CCAGACAGGATGAGCA-3' および R: 5'-TTCAACGCAGGACAGGTACAG-3'(タカラ); IL-6、F: 5'-AAGCCAGCTGTGCAGATGAGTA-3' および R: 5'-TGTCCTGCAGCCACTGGTTC-3'(タカラ); GAPDH、F: 5'-AAATCCCATCACCATCTTCCA-3' および R: 5'-AATGAGCCAGCCTTC-3'(Sigma-Aldrich)。反応試薬の混合物を95℃で5分間インキュベートし、以下のパラメーターに従ってサイクリングを行った。95℃、10秒、59℃、10秒、72℃、45サイクルを行い、40℃で10秒間冷却した後、LightCycler 480TL system II(Roche社製)にて測定した。また、融解曲線解析も行った。

ウェスタンブロット解析

ESCをbLf(1 mg/mL)添加または無添加で37℃、24時間培養した後、TNF- α (0.1 ng/mL)を培地に表示時間添加しタイムコース実験を行った。培地を吸引し、氷冷したPBSで2回洗浄後、50 μ LのRIPAバッファー(ナカライテスク株式会社、京都市)を加えてインキュベーションを終了させた。ESCを掻き出した後、200 μ LのRIPAバッファーを加えてライセートを回収し、10,000 \times g、4℃で10分間遠心分離して上清を得た。上清を回収し、ウェスタンブロットを行うまで-80℃にて保存した。

等量のタンパク質(30 μ g)を2 \times Laemmli buffer(Bio-Rad Laboratories Inc., Richmond, CA)中、還元条件下、95℃で5分間加熱し、4-20% SDS-ポリアクリルアミドゲルで電気泳動により分離し、ポリビニリダンジフルオロライド膜(Bio-Rad Laboratories Inc.)にタンパク質を移動させた。膜は、非特異的なタンパク質結合部位をブロックするために、3% BSAと室温で1時間インキュベートした後、一次抗体と4℃で一晩インキュベートした。以下の抗体を使用した:p-AKT(9271; 1:1000; Cell Signaling Technology, Danvers, MA), AKT抗体(9272; 1:1000; Cell Signaling Technology)およびアクチン(A5441; 1:10000; Sigma-Aldrich) Can Get Signal(東洋紡株式会社、大阪、日本)で希釈したものである。TBSTで3回、各回10分間洗浄した後、膜をペルオキシダーゼ標識した抗ウサギまたは抗マウスIgG(7074または7076; 1:5000; Cell Signaling Technology)と室温で1時間反応させた。ペルオキシダーゼ標識は、ケミールミワンスーパー(ナカライテスク株式会社)を用いて化学発光で検出した。Image J(米国立衛生研究所)を用いて、AKTとactin、p-AKTとactin、p-AKTとAKTの比を定量した。

統計解析

すべてのデータは、平均値 \pm 平均値の標準誤差として表される。2群間の比較はガウス分布に従うかどうかに基づいてt-検定またはMann-Whitney検定を行い、3群以上の比較はGraphPad Prism ver.7.00を用いて一元配置ANOVAを実施した。解析は非対称と対の双方を行った。P<0.05の値を有意とした。

4. 研究成果

細胞培養のための子宮内膜組織は、8人のCE患者から得た(表1)。mRNAレベルでは、TNF- α とIL-1 β に有意差が認められた。bLf (1mg/mL)と共に培養した細胞では、bLfなしで培養した細胞と比較して、TNF- α とIL-1 β の発現が有意に減少した(図1a, b)。IL-6の発現については、bLfを添加した細胞と添加しない細胞で有意な差は認められなかった(図1c)。

細胞培養上清では、TNF- α およびIL-1 β タンパク質の濃度に差の傾向が見られた。細胞から分泌されるTNF- α の濃度は、bLf (1 mg/mL)と共に培養した細胞では、bLfなしの細胞と比較して有意に減少し、IL-1 β の濃度は減少したが、その減少は有意ではなかった(図2)。

9名の患者から得たESCにbLfを添加したものと添加しないもののTNF- α を添加した(表2)。mRNAレベルでは、0.1または1 ng/mL TNF- α で処理した細胞では、TNF- α で処理していない細胞でのレベルに比べ、IL-6の発現が有意に増加した(図3a)。0.1 ng/mL TNF- α と1 mg/mL bLfの添加により、IL-6 mRNAの発現は、TNF- α およびbLf処理なしの細胞で見られたレベルと同じに減少した(図3a)。1 ng/mL TNF- α および1 mg/mL bLfを添加した場合、IL-6 mRNAの発現は、bLfで処理しない細胞でのレベルに比べて減少する傾向があったが、IL-6レベルはコントロールと同じレベルまで減少しなかった(図3a)。IL-1 β mRNAの発現は、0.1 ng/mL TNF- α によって誘導され、1 mg/mL bLfによってIL-6と同様の方法で抑制された(データ表示せず)。さらに、1 ng/mL TNF- α はIL-1 β mRNAの発現を誘導したが、bLfの添加により有意な変化は見られなかった(図3d)。抗TLR4抗体の培養液への添加は、bLfによって誘導されたIL-6およびIL-1 β のmRNA発現の減少を逆転させなかった(データ表示せず)。

ウェスタンブロット解析により、AKTおよびリン酸化AKTの最大発現は、bLfを添加せずにTNF- α を5分間ESCに添加したときに確認された。1 mg/mL bLfを添加すると、TNF- α によるAKTの発現が抑制された(図4a, b)。actinと比較して、TNF- α を5分間添加することで誘導されるAKTおよびp-AKTのタンパク質発現は、1 mg/mL bLfで最も顕著に抑制された。

年齢、中央値(IQR)	34.50 (28.00-40.00)
妊娠率、中央値(IQR)	0.50 (0-2.00)
妊娠期間、中央値(IQR)	0
血清エストロジオール濃度 (IQR) (pg/mL)	154.80 (52.80-325.80)
プロゲステロンの血清レベル (IQR) (ng/dL)	21.47 (8.07-31.28)
肥満度 (IQR) (kg/m ²)	23.03 (17.97-26.80)
不妊の原因	
卵巣因子	0
卵管性因子	2
子宮内膜症	2
男性因子	0
受精障害	0
免疫因子	0
原因不明	4

表1 細胞培養実験における患者の特徴

年齢、中央値(IQR)	34.50 (28.00-40.00)
妊娠率、中央値(IQR)	0.50 (0-2.00)
妊娠期間、中央値(IQR)	0
血清エストロジオール濃度 (IQR) (pg/mL)	154.80 (52.80-325.80)
プロゲステロンの血清レベル (IQR) (ng/dL)	21.47 (8.07-31.28)
肥満度 (IQR) (kg/m ²)	23.03 (17.97-26.80)
不妊の原因	
卵巣因子	0
卵管性因子	2
子宮内膜症	2
男性因子	0
受精障害	0
免疫因子	0
原因不明	4

表2 Lf と TNF- α を用いた実験における患者の特徴

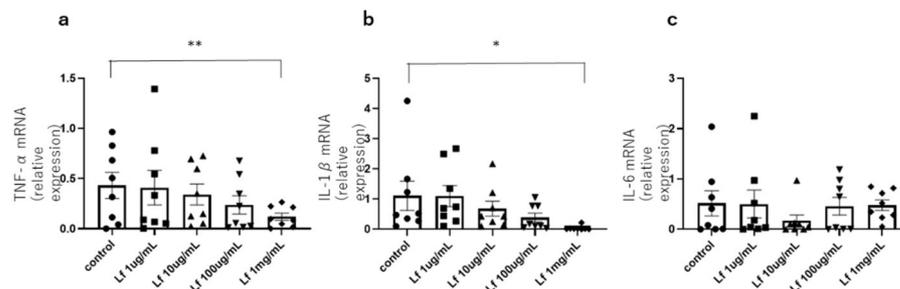


図1 bLf非存在下(コントロール)および存在下で培養したESCのTNF- α 、IL-1 β 、IL-6のmRNAレベル。* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

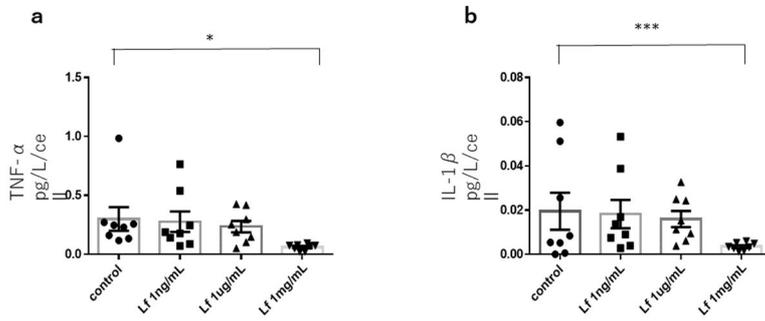


図2 bLf 非共存下 (コントロール) および共存下で培養した ESC からの TNF- α および IL-1 β の分泌量 a 培養した ESC の培地中の TNF- α 濃度を ELISA 法で評価 b IL-1 β 濃度を ELISA 法で評価 * $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

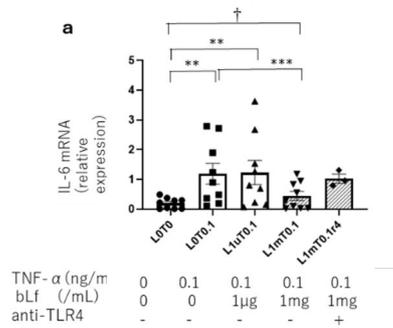


図3 bLf 添加/無添加で培養した ESC の TNF- α による IL-6 と IL-1 β の mRNA レベル a 0.1 ng/mL の TNF- α で誘導される ESCs の IL-6 の mRNA レベル。* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, †有意ではない

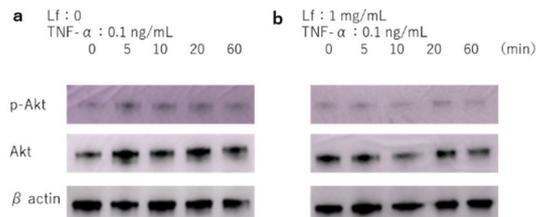


図4 ESC における TNF- α 誘導された Akt と p-Akt の経時的解析。bLf (1 mg/mL) を無添加(a)または添加(b)で培養した ESC を、TNF- α (0.1 ng/mL) を添加した培地に 0、5、10、20 または 60 分間暴露した。ウエスタンブロットによる p-Akt, Akt および β アクチンのタンパク質発現

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 1.Higuchi A, Tsuji S, Nobuta Y, Nakamura A, Katsura D, Amano T, Kimura F, Tanimura S, Murakami T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Histopathological evaluation of cesarean scar defect in women with cesarean scar syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12431	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Morimune Aina, Kimura Fuminori, Moritani Suzuko, Tsuji Shunichiro, Katsura Daisuke, Hoshiyama Takako, Nakamura Akiko, Kitazawa Jun, Hanada Tetsuro, Amano Tsukuru, Kushima Ryoji, Murakami Takashi	4. 巻 150
2. 論文標題 The association between chronic deciduitis and preeclampsia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103474 ~ 103474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2022.103474	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -
1. 著者名 Ishida Mitsuaki, Takebayashi Akie, Kimura Fuminori, Nakamura Akiko, Kitazawa Jun, Morimune Aina, Hanada Tetsuro, Tsuta Koji, Murakami Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 Induction of the epithelial-mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0249775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0249775	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 Hirata Kimiko, Kimura Fuminori, Nakamura Akiko, Kitazawa Jun, Morimune Aina, Hanada Tetsuro, Takebayashi Akie, Takashima Akiko, Amano Tsukuru, Tsuji Shunichiro, Kaku Shoji, Kushima Ryoji, Murakami Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-021-01239-y	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 Kitazawa Jun, Kimura Fuminori, Nakamura Akiko, Morimune Aina, Hanada Tetsuro, Amano Tsukuru, Tsuji Shunichiro, Kasahara Kyoko, Satooka Hiroki, Hirata Takako, Kushima Ryoji, Murakami Takashi	4. 巻 85
2. 論文標題 Alteration in endometrial helper T cell subgroups in chronic endometritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13372	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Morimune Aina, Kimura Fuminori, Nakamura Akiko, Kitazawa Jun, Takashima Akiko, Amano Tsukuru, Kaku Shoji, Moritani Suzuko, Kushima Ryoji, Murakami Takashi	4. 巻 85
2. 論文標題 The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13357	査読の有無 有
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kaku Shoji, Kubo Takuro, Kimura Fuminori, Nakamura Akiko, Kitazawa Jun, Morimune Aina, Takahashi Akimasa, Takebayashi Akie, Takashima Akiko, Kushima Ryoji, Murakami Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-020-00982-y	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 木村文則	4. 巻 69
2. 論文標題 慢性子宮内膜炎の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1055-1061
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 木村文則	4. 巻 75
2. 論文標題 慢性子宮内膜炎の診断・治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 87-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 花田 哲郎, 木村 文則, 村上 節	4. 巻 74
2. 論文標題 子宮内感染 子宮内感染の治療法とその評価は?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1241-1245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Takahashi A, Takebayashi A, Takashima A, Kushima R, Murakami T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Womens Health.	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-020-00982-y	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 Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T.	4. 巻 45
2. 論文標題 Review: Chronic Endometritis and Its Effect on Reproduction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 951-960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13937.	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 Kitazawa J, Kimura F, Nakamura A, Morimune A, Takahashi A, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Kaku S, Kasahara K, Murakami T.	4. 巻 250
2. 論文標題 Endometrial Immunity for Embryo Implantation and Pregnancy Establishment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tohoku J Exp Med .	6. 最初と最後の頁 49-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.250.49.	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 木村文則	4. 巻 71
2. 論文標題 第71回日本産科婦人科学会・学術講演会 シンポジウム2 妊孕性改善と生児獲得を目指した preconceptioncare2) 慢性子宮内膜炎の子宮内膜の機能と分化に及ぼす影響とその治療意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1793 1806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 木村文則	4. 巻 4
2. 論文標題 慢性子宮内膜炎の診断と治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本産科婦人科医会報	6. 最初と最後の頁 190408-190409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 木村文則	4. 巻 68
2. 論文標題 慢性子宮内膜炎に対する薬物療法 ご存じですか？産婦人科領域で話題の薬物療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 361-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の病態の解明
3. 学会等名 第3回 神奈川生殖内分泌研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の子宮内膜の着床および 妊娠へ及ぼす影響について
3. 学会等名 第29回 神戸MARE研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 シンポジウム「反復着床不全に挑む」慢性子宮内膜炎の生殖機能と妊娠予後に及ぼす影響とその治療
3. 学会等名 第6回せとうちART研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の病態と治療 - ホルモン補充周期の胚盤胞移植の工夫 -
3. 学会等名 第18回阪神婦人科・内分泌研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 子宮内膜症・慢性子宮内膜炎の着床不全に対する治療戦略
3. 学会等名 第24回日本IVF学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎に対するプロゲステロン膈座薬併用の体外受精治療成績に与える影響に関する検討
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 子宮内膜症の卵巢機能と胚受容能に与える影響
3. 学会等名 第35回日本生殖免疫学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎と着床不全
3. 学会等名 第38回日本受精着床学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎とART
3. 学会等名 日本卵子学会 第12回生殖補助医療胚培養士セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aina Morimune, Fuminori Kimura, Akiko Nakamura, Jun Kitazawa, Tetsuro Hanada, Kimiko Hirata, Akie Takebayashi, Akiko Takashima, Shoji Kaku, Suzuko Moritani, Ryoji Kushima, Takashi Murakami
2. 発表標題 Effects of chronic endometritis on fertility and pregnancy outcomes
3. 学会等名 36th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Akiko Nakamura, Fuminori Kimura, Akiko Takashima, Jun Kitazawa, Aina Morimune, Shoji Kaku, Takashi Murakami
2. 発表標題 The Effect of Antibiotic Treatment on the Secretion of Proinflammatory Cytokines in Endometrial Stromal Cells in Patients with Chronic Endometritis
3. 学会等名 36th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 シンポジウム 慢性子宮内膜炎の子宮内膜の機能と分化に及ぼす影響とその治療意義 シンポジウム2 妊孕性改善と生児獲得を目指した preconception care
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 シンポジウム 子宮内膜炎の組織学的診断法 シンポジウム 5 子宮内膜炎の病理と治療
3. 学会等名 第37回日本受精着床学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の感染としての病態，生殖機能への影響と対策
3. 学会等名 第141回近畿産科婦人科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の子宮内膜の機能と分化に及ぼす影響とその治療意義
3. 学会等名 静岡生殖医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎の診断と治療
3. 学会等名 第21回高知県生殖医療懇話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎と生殖機能
3. 学会等名 Fuji ART Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村文則、中村暁子、北澤 純、森 かや、山田一貴、森宗愛菜、鈴木幸之助、所 伸介、林 香里、桂 大輔、高島明子、辻 俊一郎、郭 翔志、喜多伸幸、村上 節
2. 発表標題 慢性子宮内膜炎は、早産の原因となり得る その結果に基づいた生殖医療医からの提言
3. 学会等名 第13回日本早産学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木村文則、村上 節	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 6
3. 書名 不妊症・不育症診療 その伝承とエビデンス	

〔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	竹林 明枝 (Takebayashi Akie) (00402735)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	

6. 研究組織（つづき）

	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	村上 節 (Takashi Murakami) (20240666)	滋賀医科大学・医学部・教授 (14202)	
研究分担者	北澤 純 (Jun Kitazawa) (30823900)	滋賀医科大学・医学部・医員 (14202)	
研究分担者	郭 翔志 (shoji Kaku) (50464178)	滋賀医科大学・医学部・助教 (14202)	
研究分担者	森宗 愛菜 (Aina Morimune) (60757219)	滋賀医科大学・医学部・医員 (14202)	
研究分担者	中村 暁子 (Akiko Nakamura) (70839430)	滋賀医科大学・医学部・医員 (14202)	

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