

自己評価報告書

平成23年5月11日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20591912

研究課題名(和文)

NEPとPTENの相互作用に着目した子宮内膜症発症機序の解明と新規治療法の開発
研究課題名(英文)

Interaction of NEP and PTEN in endometriosis for developing a new therapy

研究代表者

岩瀬 明 (IWASE AKIRA)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20362246

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：子宮内膜症、NEP, PTEN

1. 研究計画の概要

本研究は、子宮内膜症細胞および子宮内膜症の発生源地と考えられている子宮内膜細胞の Neutral endopeptidase (NEP) の発現と細胞増殖抑制因子である Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) の interaction に着目し、子宮内膜症発症・進展機序の解明を目的とし、同分子を標的とした新規治療法の開発をめざすものである。本研究は子宮内膜症間質細胞（以下、内膜症間質細胞）を用いた *in vitro* の実験を主体として行う。比較のため正所性子宮内膜間質細胞（以下、正常内膜間質細胞）も用いる。本研究は大きく、(1) NEP の内膜症間質細胞増殖抑制効果とそのメカニズム (2) NEP-PTEN interaction の解析、(3) NEP を標的とした内膜症治療の可能性の検討に分けられる。

2. 研究の進捗状況

施設内倫理委員会の承認を得て研究を開始した。昨年までの研究にて、正所性子宮内膜間質細胞および子宮内膜症間質細胞で、Neutral endopeptidase (NEP) および CD44 (hyaluronan receptor) が発現していること、NEP 発現はプロゲステロン依存性に増強すること、CD44 依存性のヒアルロン酸への細胞接着が、NEP 発現の増強によって減弱することを見出した。

これらは CD10 が CD44-ヒアルロン酸結合を阻害していることを示唆しており、今年度はそのメカニズムを明らかにする

ことを目的として研究を行った。CD44 と CD10 は、細胞骨格 F-actin と膜タンパクとのリンカータンパクである Ezrin/Radixin/Moesin (ERM) と結合することが知られているため、ERM と CD10、CD44 との結合を免疫沈降法にて確認した。

ERM-CD10、ERM-CD44 はそれぞれ免疫沈降にて共沈し、CD10 の発現増加により ERM と共沈する CD44 は減少した。また cell free *in vitro* binding assay にて、CD10 の細胞内ドメインと ERM の直接の結合を確認した。以上の結果から子宮内膜および内膜症間質細胞の CD10 の発現が内膜症の進展をプロゲステロン依存性に抑制している可能性が示唆された。

3. 現在までの達成度

概ね順調に進展している。

(理由)

NEP の子宮内膜症間質細胞の接着抑制作用を見出し、その原因として ERM タンパクと CD44 との結合を競合的に阻害していることを発見し、NEP が内膜症治療の key molecule に成り得ることを示した。

4. 今後の研究の推進方策

当初の予定通り、さらに増殖抑制作用に注目し、NEP と PTEN に相互作用について検討するとともに、NEP の CD44 依存性接着の阻害効果が、実際に内膜症の進展を抑制できるかどうか、動物モデルを用いて検証する。NEP の発現誘導を促す物質が内膜症治療薬と成りうる可能性があるため、これらの物質の同定を行う。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

- ① 岩瀬 明ほか、プロゲステロン依存性 CD10 発現の変化が、CD44 依存性細胞接着に影響を及ぼす、第 32 回日本エンドメトリオーシス学会、2011 年 1 月 22 日、都市センターホテル (東京)
- ② 岩瀬 明ほか、プロゲステロンにより誘導される CD10 は子宮内膜および内膜症間質細胞の CD44-ヒアルロン酸接着を阻害する、第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会、2010 年 4 月 24 日、東京国際フォーラム (東京)