

自己評価報告書

平成23年 3月31日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20591920

研究課題名 (和文) 子宮内膜症の病態の解明と新しい視点に基づく治療法の確立

研究課題名 (英文) Studies on the pathogenesis of endometriosis and the development of novel medical treatment strategy

研究代表者

奈須 家栄 (NASU KAEI)

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：30274757

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, 病態, 薬物療法, 癒痕化, アポトーシス, エピジェネティクス

1. 研究計画の概要

子宮内膜症は全女性の3-10%に発生し、慢性骨盤痛、月経痛、性交痛や不妊などの症状を呈する。そのため子宮内膜症患者のquality of lifeは著しく低下する。

本研究は、(1) 子宮内膜症と免疫異常、(2) 子宮内膜症とapoptosisの異常、(3) 子宮内膜症と癒痕形成、(4) 子宮内膜症とDNAメチル化異常の4つの観点から、子宮内膜症の病態の解明と新しい視点に基づく治療法の確立を目的として検討を行った。

2. 研究の進捗状況

(1) 子宮内膜症と免疫異常

子宮内膜症では、種々の免疫学的異常が生じ、病態形成に関与している。我々は、子宮内膜症細胞におけるinterleukin (IL)-1 receptorの発現低下について報告した。その結果、IL-1-IL-1 receptor pathwayを介する炎症性刺激の伝達が阻害され、病巣局所におけるサイトカインネットワークの異常が生じていると考えられる。現在、その詳細なメカニズムと薬物療法の標的としての可能性について検討している。

(2) 子宮内膜症とapoptosisの異常

子宮内膜症では、B cell lymphoma/leukemia (Bcl)-2やBcl-X_Lなどのアポトーシス抑制因子の発現減少により、アポトーシスの制御に異常が生じ、病態が形成される。現在、子宮内膜症細胞のアポトーシスを誘導すると考えられる種々の薬剤について、臨床応用の可能

性を検討している。

(3) 子宮内膜症と癒痕形成

過剰な癒痕化が子宮内膜症の特徴である。子宮内膜症細胞は α -smooth muscle actinを発現する筋線維芽細胞に分化しやすい特性を有する。その結果、癒痕化が誘導される。現在、子宮内膜症細胞による癒痕化のメカニズムと癒痕化を調節する因子について、コラーゲン3次元培養法を用いて検討を行っている。

(4) 子宮内膜症とDNAメチル化異常

子宮内膜症の病態形成におけるエピジェネティクスの関与について、cDNAマイクロアレイによる網羅的解析法を用いて検討した。特に、DNAのメチル化に着目して検討を行ったところ、子宮内膜症において、遺伝子の5' promoter領域に存在するCpG islandの過剰なメチル化が生じ、遺伝子の発現が抑制されている遺伝子群を抽出することができた。現在、各々の遺伝子について、メチル化の状態、遺伝子発現を中心に解析を行っている。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

代表的な研究成果の項に示すように、本研究のこれまでの成果は、海外の学術雑誌に英文論文として掲載されるとともに、国内外の多くの学会等において、講演している。その結果、平成22年度日本産科婦人科学会学術奨励賞、平成22年度大分大学学長表彰、平成20年世界体外受精会議記念賞、第28回エンドメトリオーシス研究会発表賞、第30回

エンドメトリオーシス学会発表賞、第31回エンドメトリオーシス学会発表賞を受賞するとともに、平成22年度日本医師会医学研究助成費を授与され、高い評価を得ている。

4. 今後の研究の推進方策

現在、cDNA マイクロアレイによる網羅的解析法を用いて、子宮内膜症の病態形成に関与する遺伝子群の抽出を行っている。現在までに、子宮内膜症発症の原因と考えられる複数の候補遺伝子が抽出できており、今後は各々の遺伝子について、詳細な検討を行っていく予定である。

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)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Nasu K, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, Takai N, Narahara H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci* 2011; 18: 206-218. 査読有
- ② Nasu K, Tsuno A, Hirao M, Kobayashi H, Yuge A, Narahara H. Heparin is a promising agent for the treatment of endometriosis-associated fibrosis. *Fertil Steril* 2010; 94: 46-51. 査読有
- ③ Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Nishida M, Narahara H. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis. *Histol Histopathol* 2009; 24: 1181-1192. 査読有
- ④ Nasu K, Yuge A, Tsuno A, Narahara H. Simvastatin inhibits the proliferation and the contractility of human endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2009; 92: 2097-2099. 査読有
- ⑤ Tsuno A, Nasu K, Yuge A, Matsumoto H, Nishida M, Narahara H. Decidualization attenuates the contractility of human eutopic and ectopic endometrial stromal cells: implications for hormone therapy of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2516-2523. 査読有

[学会発表] (計5件)

- ① 奈須家栄, 他. 子宮内膜症細胞の細胞外マトリックスに対する接着性の増強. 第32回日本エンドメトリオーシス学会 2011年1月22日-23日 (都市センターホテル)
- ② Nasu K. Mevalonate-Ras homology (Rho)/Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase-mediated signaling pathway as a therapeutic target for the treatment of endometriosis-associated fibrosis. The First Asian Conference on Endometriosis 2010年10月16日-17日 (Shanghai Plaza Royale Hotel)
- ③ 奈須家栄. 子宮内膜症の病態解明と新しい治療法の開発. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010年4月23日-25日 (東京国際フォーラム)
- ④ Nasu K, et al. Decidualization attenuates the contractility of endometriotic stromal cells. 2010 Society for Gynecologic Investigation 57th Annual Meeting 2010年3月24日-27日 (Orlando World Center Marriott Resort)
- ⑤ 奈須家栄, 他. 子宮内膜症の癥痕化に対するジェノゲストの効果 —脱落膜化との関連—. 第30回日本エンドメトリオーシス学会 2009年1月17日-18日 (仙台国際センター)

[図書] (計3件)

- ① Nasu K, Tsuno A, Yuge A, Nishida M, Narahara H. Nova Science Publishers Inc., Aromatase Inhibitors: Types, Mode of Action and Indications. 2010: 95-111.
- ② Nasu K, Tsuno A, Yuge A, Kawano Y, Narahara H. Nova Science Publishers Inc., Endometriosis: Symptoms, Diagnosis and Treatments. 2010: 197-212.
- ③ Nasu K, Yuge A, Matsumoto H, Tsuno A, Narahara H. Nova Science Publishers Inc., Cell Movement: New Research Trends. 2009: 247-263.

[産業財産権] なし

[その他] なし