

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791543

研究課題名 (和文) 子宮内膜症の発症・進展における腹腔内免疫担当細胞の意義

研究課題名 (英文) The role of immune cells in the etiology of endometriosis

研究代表者 甲賀かをり

(KOUGA KAWORI)

東京大学医学部附属病院・助教

研究者番号：10396723

研究成果の概要 (和文)：子宮内膜症患者の腹腔内貯留液中の樹状細胞は貪食能が高いことをマンスレセプターの発現頻度が高いことにより示した。また、樹状細胞が腹腔内の子宮内膜細胞を貪食し、TNF α 、IL6などのサイトカインを分泌することを示した。これらのことより腹腔内貯留液中の樹状細胞は、逆流子宮内膜細胞を貪食し、T細胞のポピュレーションを変化させるなど、腹腔内の免疫環境を変化させ、子宮内膜症の進展に関与する可能性を示した。

研究成果の概要 (英文)：DCs phagocyte endometrial cell in retrograde menstruation and provoke inflammation and in turn contribute to the progress endometriosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医学薬学

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・免疫・樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

腹腔内への月経血の逆流は、子宮内膜症の発症および進展に重要な働きを持つ。

樹状細胞(Dendritic cell: DC)は、免疫応答・免疫寛容をコントロールする重要な役割を担っており、腹腔内単核球の約1-4割を占めている。

2. 研究の目的

我々は、逆流月経血と腹腔内の樹状細胞との相互作用に注目して、次の実験を行った。

3. 研究の方法

1

婦人科良性疾患に対して腹腔鏡手術を受け

た患者のうち、正常月経周期を有し、PIDの既往がなく、子宮卵管造影を受けたことがないものを対象として、腹腔内貯留液を回収し、単核球(PFMC)を抽出した。

フローサイトメトリーにて、BDCA1陽性CD19陰性細胞をMyeloid dendritic cell type 1(MDC1)として、MDC1がPFMCに占める割合を求めた。

また、MDC1の機能を評価するために、抗原認識および貪食に重要な働きをもつCタイプレクチンの一つである、Mannose receptor (MR, CD206)の陽性率についても評価を行った。

2

腹腔内のDCと逆流月経血の相互作用を *in vitro* の実験系で明らかにするために、次の

実験を行った。

DC :

ヒト末梢血単球由来の Monocyte derived DC (MoDC)

逆流月経血のモデル :

蛍光色素 (PKH26 or PKH 67) にて染色した培養子宮内膜間質細胞 (NES) を、凍結融解を 3 回繰り返してネクローシスさせたもの (nNES) を使用。

→ これらを共培養して、その相互作用を解析した。

4. 研究成果

1

MDC1 の割合は、子宮内膜症の病期間で有意差はなかった。

MR 陽性 MDC1 の割合は子宮内膜症 Stage III/IV で有意に高かった。

2

MoDC は、6 時間の共培養後に、necrotic NES を貪食していることが確認された。

MoDC と nNES を 2 日間共培養して、単独培養群の MoDC と、MR の発現を比較した。

→ nNES の貪食によって、MR の発現は影響を受けないことが示された。

nNES と 2 日間共培養した MoDC を、MR の高発現群と低発現群に分けて解析した。

→ MR の発現が高いほど、nNES を貪食していた。

RT-PCR にて、子宮内膜を貪食した MoDC の、IL6 や IL1 β 産生が増加していることがわかった。

以上よりネクローシスした子宮内膜間質細胞を貪食した樹状細胞は、IL6 や IL1 β を高発現することで、腹腔内の炎症を亢進させ、子宮内膜症を増悪させている可能性があることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(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 9 件)

すべて査読あり

1 Proteinase-activated receptors in the endometrium and endometriosis.

Osuga Y, Hirota Y, Yoshino O, Hirata T, Koga K, Taketani Y.

Front Biosci (Schol Ed). 2012 Jun 1;4:1201-12

2 Activin-A is induced by interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α and enhances the mRNA expression of interleukin-6 and protease-activated receptor-2 and proliferation of stromal cells from endometrioma.

Yoshino O, Izumi G, Shi J, Osuga Y, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Nishii O, Koga K, Taketani Y.

Fertil Steril. 2011 Jul;96(1):118-21

3 Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis.

Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Saito A, Hasegawa A, Koga K, Yoshino O, Hirota Y, Harada M, Taketani Y.

Fertil Steril. 2011 Jul;96(1):113-7

4 TGF- β 1 induces proteinase-activated receptor 2 (PAR2) expression in endometriotic stromal cells and stimulates PAR2 activation-induced secretion of IL-6.

Saito A, Osuga Y, Yoshino O, Takamura M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Harada M, Takamura Y, Yano T, Taketani Y.

Hum Reprod. 2011 Jul;26(7):1892-8

5 Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study.

Harada M, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Takamura Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Yano T, Taketani Y.

Gynecol Endocrinol. 2011 Sep;27(9):717-20

6 Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-,

and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells.

Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Kodama A, Hirota Y, Koga K, Yoshino O, Harada M, Takemura Y, Yano T, Taketani Y. Endocrinology. 2010 Nov;151(11):5468-76

7 Lymphocytes in endometriosis.

Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y.

Am J Reprod Immunol. 2011 Jan;65(1):1-10. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00887.x. Review.

8 Successful management of a ruptured endometrial cyst in acute leukemia.

Taguchi A, Koga K, Osuga Y, Fujimoto A, Miyasaka A, Yano T, Kurokawa M, Taketani Y. Fertil Steril. 2011 Jan;95(1):292.e1-3. Epub 2010 Jun 18.

9 Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision.

Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y. Hum Reprod. 2009 Dec;24(12):3042-8

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者 甲賀かをり
(KOUGA KAWORI)
東京大学医学部附属病院・助教

研究者番号：10396723

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：

