

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791813

研究課題名（和文）慢性炎症疾患としての子宮内膜症における小胞体ストレスの意義

研究課題名（英文）

Significance of endoplasmic reticulum stress in endometriosis as a chronic inflammatory disease

研究代表者

長谷川亜希子（HASEGAWA AKIKO）

東京大学医学部附属病院女性診療科・臨床登録医

研究者番号：50598159

研究成果の概要（和文）：

子宮内膜症患者において、子宮内膜組織における小胞体ストレスが正常女性と異なることや子宮内膜組織と子宮内膜症組織での小胞体ストレスの違いを確認した。子宮内膜および子宮内膜症細胞にて、小胞体ストレスは慢性炎症を惹起しさらに子宮内膜症を増悪させる負のサイクルの一因となる可能性が示唆された。さらに子宮内膜症細胞においては慢性炎症と Th2 系の免疫作用が相乗的に関与してエストロゲン産生を増加させ子宮内膜症を増悪させる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

In patients with endometriosis, the endoplasmic reticulum stress in endometrial tissue is different from the normal women. Difference of endoplasmic reticulum stress is also detected between the endometriosis tissue and the endometrial tissue. In endometriotic and endometrial stromal cells, endoplasmic reticulum stress induced chronic inflammatory cytokine, which induced further endoplasmic reticulum stress, resulted in endometriosis progression. In endometriotic stromal cells, chronic inflammation and Th2 immunological effect synergistically induced estrogen production, which also suggested to exacerbate the disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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、慢性炎症

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症の病態には慢性炎症が深く関与しているが詳細は不明である。近年、炎症などのストレスにより小胞体ストレスが惹起されることが注目されており、一方で、小胞体ストレスに対して細胞は炎症反応などの応答を示すことが報告されている。これまで我々は子宮内膜症で小胞体ストレスが病態に関与することを示唆してきた。さらに小胞体ストレスと慢性炎症に着目して子宮内膜

症の病態を検討することでさらなる病態解明が期待された。

2. 研究の目的

子宮内膜症において慢性炎症などの刺激が小胞体ストレスを惹起し、それに対する応答として炎症性サイトカイン等が分泌され子宮内膜症の進行を制御することを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 子宮内膜組織・子宮内膜症組織における小胞体ストレスの発現

① 良性疾患手術より同意のもと得られた子宮内膜組織における splicedXBP1(小胞体ストレスマーカー、以下 sXBP1 と略)の発現を定量的 PCR 法にて検討した。正常女性と子宮内膜症患者に分けて月経周期での影響を検討した。

② 子宮内膜症組織 (子宮内膜症性卵巣嚢胞) においても①と同様に sXBP1 の発現を検討した。同一人物の子宮内膜症組織と子宮内膜組織にて sXBP1 の発現を比較した。

(2) 子宮内膜間質細胞・子宮内膜症間質細胞における慢性炎症の検討

① 両細胞に小胞体ストレス誘導剤であるツニカマイシンを添加し炎症性サイトカインである IL-8 の産生を ELISA 法にて測定した。

② 両細胞にツニカマイシンを添加し sXBP1 の発現を定量的 PCR 法にて検討した。

(3) 子宮内膜症間質細胞における慢性炎症と Th2 系免疫機構の関与

① 子宮内膜症間質細胞における 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type2 (以下 HSD3 β 2 と略) 発現の検討

HSD3 β 2 は子宮内膜症組織におけるエストロゲン産生経路における重要な酵素である。子宮内膜症間質細胞に炎症物質である PGE2、Th2 細胞より分泌される IL-4 を添加し HSD3 β 2 の発現を定量的 PCR 法にて検討した。

② 子宮内膜症間質細胞に PGE2、IL-4、HSD3 β 2 の基質である DHEA および androstenedione を添加し estron の産生を EIA 法にて測定した。また CP-690550 (JAK 阻害剤) 添加による影響を検討した。

4. 研究成果

(1) 子宮内膜組織・子宮内膜症組織における小胞体ストレスの発現

① 正常女性の子宮内膜組織では小胞体ストレス応答が認められ、増殖期前期、増殖期中期、分泌期後期に高値を示した。子宮内膜症患者ではそれに加えて分泌期前期も高値を示した。

② 子宮内膜症組織において小胞体ストレス応答が認められ、同一人物の子宮内膜症組織より低値を示した。

(2) 子宮内膜間質細胞・子宮内膜症間質細胞における慢性炎症の検討

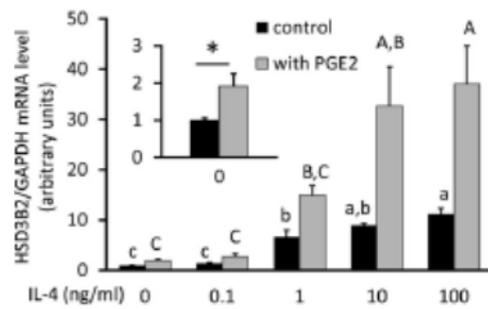
① 両細胞ともツニカマイシン添加にて IL-8 産生は増加した。

② 両細胞ともツニカマイシン添加にて sXBP1 産生は増加した。

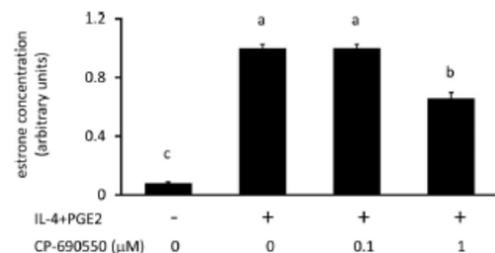
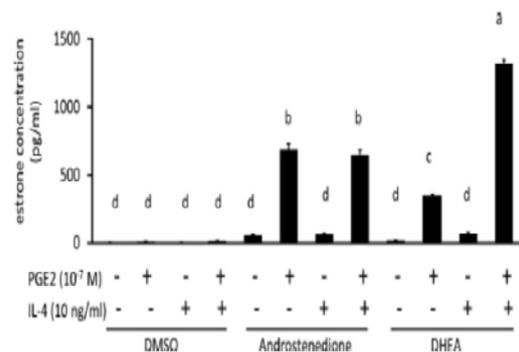
(3) 子宮内膜症間質細胞における慢性炎症と Th2 系免疫機構の関与

① 子宮内膜症間質細胞に IL-4 を添加すると HSD3 β 2 の発現が増加し、さらに PGE2 添加に

て相乗的に増加した。



② 子宮内膜症間質細胞に IL-4、PGE2、に加え基質である androstenedione, DHEA を添加すると DHEA 添加時に相乗的に estron の産生が増加した。さらに CP-690550 を添加すると estron 産生が抑制されたことより、estron 産生増加は JAK 経路を介していることが示された。



(1) (2) より子宮内膜症患者においては正所性子宮内膜における小胞体ストレスの強さおよび性質が正常女性とは異なることが示唆された。また子宮内膜症に伴う慢性炎症によって小胞体ストレスが惹起され、さらに病態が進行するという負のサイクルが存在することが示された。

(3) より子宮内膜症患者においては慢性炎症および免疫系の相乗効果により病態を進行させていることが示された。

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 4 件)

(1)Urata Y, Osuga Y, Akiyama I, Nagai M, Izumi G, Takamura M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Kozuma S. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1583-90. doi: 10.1210/jc.2012-3475. 査読有

(2)Hasegawa A, Sasaki H, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Yano T, Usman SM, Akahane M, Kozuma S, Taketani Y. Uterine arteriovenous fistula treated with repetitive transcatheter embolization: case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012 Nov-Dec;19(6):780-4. doi: 10.1016/j.jmig.2012.07.004. 査読有

(3)Takamura M, Osuga Y, Izumi G, Yoshino O, Koga K, Saito A, Hirata T, Hirota Y, Harada M, Hasegawa A, Taketani Y. Interleukin-17A is present in neutrophils in endometrioma and stimulates the secretion of growth-regulated oncogene- α (Gro- α) from endometrioma stromal cells. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1218-24. e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1117. 査読有

(4) Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Saito A, Hasegawa A, Koga K, Yoshino O, Hirota Y, Harada M, Taketani Y. Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis. *Fertil Steril.* 2011 Jul;96(1):113-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.060. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

(1)能瀬さやか. 低用量ピルとジェノゲストの子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後再発予防効果についての検討. 第 65 回日本産婦人科学

会. 2013 年 5 月 10-12 日. 札幌

(2)Urata Y. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically increase the expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometriosis. 第 65 回日本産婦人科学会. 2013 年 5 月 10-12 日. 札幌

(3)泉玄太郎. 共培養モデルを用いた腹腔内樹状細胞の月経逆流血に対する免疫応答の解析. 第 34 回日本エンドメトリオーシス学会. 2013 年 1 月 18-20 日. 宇都宮

(4)三宅友子. 40 歳以上の不妊患者における ART の予後規定因子の検討. 第 57 回日本生殖医学会総会. 2012 年 11 月 8-9 日. 長崎

(5)平田哲也. 単孔式腹腔鏡下未熟卵採卵および卵巣多孔術後、未熟卵対外培養、顕微授精、自然周期による融解胚移植を経て妊娠成立した PCO の 1 例. 第 57 回日本生殖医学会総会. 2012 年 11 月 8-9 日. 長崎

(6)長谷川亜希子. 腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行した exophytic ovarian fibroma の一例. 第 52 回日本産婦人科内視鏡学会総会. 2012 年 9 月 13-15 日. 札幌

(7)Urata Y. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically upregulate 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells. 28th European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting. 2012 年 7 月 2-4 日. Istanbul, Turkey.

(8)Fujimoto A. Prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia after conservative therapy and infertility treatment. 28th European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting. 2012 年 7 月 2-4 日. Istanbul, Turkey.

(9)長谷川亜希子. 2 度の心停止にもかかわらず人工心肺と大動脈バルーンポンピングおよび大量出血により後遺症なく救命しえた羊水塞栓症の 1 例. 第 64 回日本産婦人科学会総会. 2012 年 4 月 13-15 日. 神戸

(10)浦田陽子. 子宮内膜症における thymic stromal lymphopoietin の発現制御とその意義. 第 64 回日本産婦人科学会総会. 2012 年 4 月 13-15 日. 神戸

(11)秋山育美. 卵胞発育において bome morphogenetic protein-7 は血管新生を促進する. 第 64 回日本産婦人科学会総会. 2012 年 4 月 13-15 日. 神戸

(12)原田美由紀. 着床障害を改善し、かつ多胎を作らないための 2 段階胚移植法の適応. 第 64 回日本産婦人科学会総会. 2012 年 4 月 13-15 日. 神戸

[図書] (計 1 件)

(1)長谷川亜希子他、診断と治療社、産婦人科オフィス診療指針、2012年、総100ページ

6. 研究組織

(1)研究代表者

長谷川 亜希子 (HASEGAWA AKIKO)
東京大学医学部附属病院女性診療科・臨床登録医
研究者番号：50598159

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：