

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390381

研究課題名(和文)子宮内膜症・腺筋症における幹細胞の役割の解明

研究課題名(英文)The role of stem cells in the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis

研究代表者

丸山 哲夫 (MARUYAMA, TETSUO)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：10209702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、子宮内膜症および子宮腺筋症の発生・進展における幹細胞の役割を明らかにするために、ヒト内膜細胞を用いた腹膜内膜症モデルマウスの開発を行い、磁性体により内膜症様病変をマウス壁側腹膜の任意の位置に局在させ得る戦略が可能であることを示した。同時に、新たに幹細胞標識追跡法を開発することで、組織(病変)再構成過程における幹細胞の振る舞いを検証できるin vivoシステムを構築し得た。さらに、子宮腺筋症の類縁疾患である子宮平滑筋腫の病因メカニズムに幹細胞とWNT/ β -Catenin経路が関与することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study we aimed to elucidate the role of stem cells in the pathogenesis of endometriosis and adenomyosis. Firstly, we attempted to develop a novel mouse model of peritoneal endometriosis using magnetic materials and succeeded in locating endometriotic-like lesion(s) arbitrarily at the ventral peritoneum in immunodeficient mice. Secondly, we have developed a novel cell labeling and tracking method to investigate the behavior of the labeled human endometrial stem cells during human endometrial tissue reconstitution and possibly in the process of establishment of endometriotic-like lesion in mice. Thirdly, we clarified a paracrine role of the WNT/ β -Catenin in the stem cell-driven pathogenesis of uterine leiomyoma which is thought to share some common features with adenomyosis.

研究分野：産婦人科学、生殖生理学、幹細胞学、再生医学

キーワード：幹細胞 子宮内膜症 子宮腺筋症 子宮筋腫 Wnt β -Catenin

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症や子宮腺筋症に代表される異所性内膜疾患は、子宮内腔以外の場所、すなわち異所性に子宮内膜様組織が生着・増殖・進展することにより、疼痛を主とする月経困難症および不妊症を引き起こす疾患である。現在、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ剤 (GnRHa) や性ステロイド関連化合物などによる薬物療法と外科的治療が主流であるが、より高い根治性を目指した新しい治療法の開発が期待されている。

子宮内膜症の病因メカニズムの解明および新しい治療薬の開発には、動物モデルが必須である。しかし、これまでの内膜症モデルは、ヒト内膜組織・細胞の定量的使用とその生着率、構築組織の均一性と *in vivo* 現象の再現性、血管ネットワークの有無、長期間にわたる非侵襲的かつリアルタイムな構築組織の定量的モニタリング、といった点を十分に満たしていると言えない。われわれは、これらの点を克服すべく、重度免疫不全マウス NOG の腎皮膜下で、ヒト内膜を再生・再構築することにより、新しい内膜症モデルマウスを開発した (Masuda, et al. Proc.Natl.Acad.Sic.USA, 2007)。興味深い点として、移植部位周辺ではヒトとマウスのキメラ血管を認めたことより、ヒト内膜細胞 (血管) が異種動物とさえも血管ネットワークを構築するユニークなポテンシャルを有することが示唆された。さらに、発光蛋白であるルシフェラーゼを用いて、その構築内膜の動態を非侵襲的リアルタイムに観察することに成功した。

しかし、我々のモデルにも問題点があり、腎被膜下の異所性内膜は内膜症病変を正確には反映していない可能性がある。腎内膜症の稀な症例報告はあるが、内膜症の発生頻度が最も高い腹腔内での異所性内膜モデルが望ましい。しかし、腹腔内に投与・移植したヒト内膜細胞は、時間が経つと拡散してしまう。運良く数カ所に集積して生着しても、その場所が移動する。その原因として、腹膜に生着するのではなく、腸管漿膜に生着しているのではないかと考えられる。皮下移植による内膜症モデルも報告されている。その場合、移植細胞の分散は少ないものの、やはり皮膚・皮下内膜症病変は極めて珍しい。

そこで、腹腔内膜症モデルを作成するには、移植細胞をある一定期間固定する必要があると考え、その細胞の固定方法として、磁性体を使用する着想に至った。それを実現化するために、選別と集積・固定の指標になる細胞表面マーカーおよびトラッキングマーカーとして発光・蛍光蛋白の3者を効率良く同時に発現するベクターの構築に着手した。最近漸くその構築を終えて、*in vivo* での有用性の検証や条件決めの作業に取りかかる予定にしている。しかし、まだ改良の余地があるので、本研究計画の初期段階ではその作業工程を盛り込んだ。

さらに、本モデルを活用して、内膜症の病因メカニズムの解明と新しい治療薬・治療法の開発を目指す。特に、上記の我々の内膜症モデルマウスでは、ユニークなヒト内膜由来の血管新生がみられることに加えて、最近、根治性という観点から血管新生を標的とした内膜症治療について基礎研究が行われつつあることから (Ferrero, et al. Br J Pharmacol 2006;149:133-135), 血管新生関連因子に解析の焦点を絞る。一方、根治性という観点からのもうひとつの標的は、幹細胞である。最近われわれは、子宮内膜および子宮筋 (Masuda, et al., PLoS One, 2010; Ono, et al. Proc.Natl.Acad.Sic.USA, 2007) より幹細胞候補集団を分離した。この知見を活用して、幹細胞を標的にした新しい内膜症・腺筋症治療薬および治療法の開発を目指す研究展開を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、正所性子宮内膜の再生を担うとされる子宮内膜幹細胞が、異所性内膜疾患 (子宮内膜症ならびに子宮腺筋症) の発生および進展に関与することを明らかにするとともに、そのメカニズムの解明を通じて、幹細胞を標的にした子宮内膜症・腺筋症の新しい治療法の開発を目指す。具体的に以下を行う。

- (1) 磁性体の使用による新しい腹膜内膜症モデルマウスの確立
- (2) 疾患モデル (内膜症・腺筋症・平滑筋腫) モデルにおける幹細胞の修飾とその影響に関する検討

3. 研究の方法

- (1) 磁性体の使用による新しい腹膜内膜症モデルマウスの確立

磁性体標識発光内膜細胞の作製

市販されているレンチウイルスベクターを利用して、細胞外ドメインを欠失させた非機能膜型受容体 (membrane X receptor, mXR), ホタル発光蛋白であるルシフェラーゼ (CBR), および蛍光蛋白 GFP の3つを同時に発現することが可能なレンチウイルスの作製に成功したので、このウイルスベクターを用いて、新しい内膜症モデルマウスの確立を目指す。その戦略は、磁気ビーズを標識した mXR に対する抗体と、ウイルス感染により上記3つの遺伝子が導入された初代内膜細胞あるいは不死化内膜細胞と反応させ、間接的に遺伝子導入細胞を磁気ビーズで標識させた。続いて、上記によって磁性体標識された発光内膜細胞を、磁場を利用した magnetic cell sorting (AutoMACS など) により選別・濃縮した。

磁性体標識発光内膜細胞の移植

重度免疫不全マウスである NOG マウスの腹腔内に、分散・選別・濃縮された磁性体標識発光内膜細胞を移植し、同時に卵巣を摘出し、エストロゲンペレットを皮下に留置した。

磁性体留置の条件設定

単数あるいは複数個のミニ磁石を、前腹壁の皮下に留置した。なお、ミニ磁石は「ネオジム磁石丸型」として1.5 mm~10 mm×0.8 mm~5 mm(直径×高さ)として市販されており(マグファイン株式会社など)、これらあるいは類似のミニ磁石を使用した。マウスは腹側を下にして行動するので、移植された内膜細胞は腹膜漿膜の前腹壁側に接触して存在している。これを前腹壁皮下に留置したミニ磁石で集積し一定期間固定する戦略である。それにより、移植細胞はより接触時間が長くなり、腹膜への接着・浸潤および血管新生が促進されることが期待される。その後、一定期間後にミニ磁石を抜去して、異所性内膜病変部位を肉眼的、顕微鏡的、あるいは以下のD.の生物発光イメージングにより確認した。なお、腺筋症モデルは、内膜と子宮筋からそれぞれ得られた分散細胞を混合して移植することにより、腺筋症様病変の確立を目指した。

生物発光イメージング (Bioluminescence imaging, BLI)

われわれの既報に従い(Masuda, et al. Proc.Natl.Acad.USA, 2007), Xenogen社IVISを用いて,上記の異所性発光内膜細胞集団・組織量を,そのルシフェラーゼ活性を指標に体外から非侵襲的・リアルタイムに定量的解析を行った。

マウス宿主への介入

胸膜・腹膜中皮(卵巣表層上皮も含む)は子宮内膜組織に分化しうるポテンシャルを有し,何らかの刺激に曝露されれば,内膜への化生が生じるというのが化生仮説の要諦である。さらに,誘導説では,体腔上皮仮説をさらに展開した説で,月経内膜より産生される,あるいは月経血中に存在する何らかの因子が,腹膜組織を内膜症組織に誘導するとしている。そこで,本モデルでは,NOGマウスの尾静脈より3遺伝子を導入した内膜初代培養細胞あるいは不死化細胞を注入し,病巣を形成するか否か,そしてその場所はどこであるかを,BLIにより検出した。その狙いは,幹細胞説に立脚すれば,骨髄由来あるいは内膜の幹細胞が血流を通じて異所性に生着し,何らかの誘導因子により内膜症病巣を形成すると考えられるので,腹腔内の(免疫)環境が全身性あるいは局所性に影響を及ぼす可能性を検証することにあつた。

なお,細胞のトラッキングや構築組織・病変の解析は,BLIによる検出だけでなく,免疫組織化学による解析も行った。また,ヒト由来組織の検出と定量には,ヒト特異的な内因性レトロウイルス配列あるいは導入したCBR遺伝子を標的にしたリアルタイムPCR解析も行った。

(2) 疾患モデル(内膜症・腺筋症・平滑筋腫)モデルにおける幹細胞の修飾とその影響に

関する検討

幹細胞追跡を可能とする組織再構成系の開発

移植する細胞のなかで,幹細胞集団だけに3遺伝子を導入して,非幹細胞集団と混ぜて移植・投与することを行い,幹細胞のトラッキングを目指した。形成された内膜症病変が標識された幹細胞に大部分が置き換わる一方,標識された非幹細胞はそのような置き換えが起きなければ,幹細胞が確かに内膜症形成に貢献していることが強く示唆される。戦略を開発する基盤データが得られる。すなわち,内膜症発生においても幹細胞説が支持されるとともに,幹細胞を標的にした新しい診断や治療,さらに,標識実験で想定通りの結果が得られた場合は,次に幹細胞に遺伝子改変介入を行い,その性質を変えることにより,上記モデルにおける病変形成や増大がどのように影響を受けるかについても病理組織学的ならびに生化学的に検討した。本システムはin vivoにおける子宮内膜・内膜症幹細胞の検証システムとしても応用可能である。

疾患モデルの再構成システムの確立 - 幹細胞を用いた子宮筋腫モデルの開発とその発生・進展を担う分子細胞生物学的メカニズムの解明-

疾患モデルの再構成システムの確立を目指して,子宮筋腫の再構成系の開発に着手した。その過程で,子宮筋腫細胞から分離した幹細胞は単独では腫瘍を形成しないが,正常子宮平滑筋と共存させると,免疫不全マウスの体内で子宮筋腫を形成することが報告された(Ono,et al., PLoS ONE, 2012)。これを受けて,共同研究として研究を進めた。その過程で,幹細胞特性や腫瘍形成との関連で近年注目されているWNT/β-カテニン/T細胞因子経路に着目した。既存の子宮筋腫モデル(Ishikawa,et al., Endocrinology, 2010)において,この経路の阻害剤を加えて,筋腫形成への効果を検討した。さらに,上述の幹細胞を用いた子宮筋腫モデルにおいて,エストロゲンおよびプロゲステロン添加がWNT経路や腫瘍形成にどのような影響を及ぼすかを調べた。この系において,幹細胞と非幹細胞をそれぞれ用いた際にどのような違いがあるかについて,さらに,阻害剤だけでなく阻害性ウイルスベクターを用いて,WNT関連の遺伝子発現や細胞の振る舞い・腫瘍形成能について検討した。

4. 研究成果

(1) 磁性体の使用による新しい腹膜内膜症モデルマウスの確立

非機能膜型受容体(membrane X receptor, mXR),発光蛋白CBR,および蛍光蛋白GFPの3つを同時に発現することが可能なレンチウイルスを初代培養細胞に感染させて,3つのそれぞれが十分に発現するか否かを検討したが,様々な条件下においても感染効率

低いため、それぞれの発現量も目標には十分に達しなかった。そこで、戦略を軌道修正し、子宮内膜由来の不死化細胞および癌細胞株にまず感染させて、導入された少数の細胞をセルソーターで分取して、それを増殖させることにした結果、得られた細胞は mXR, CBR, GFP とも十分に発現していた。また、これらの細胞は、mXR に対する抗体と磁性体を用いた magnetic cell sorting (MACS など) によってもさらに選別・濃縮することが可能であった。

そこで、GFP を高発現する細胞をセルソーターで 2 回選別し、GFP 高発現細胞を分取してフローサイトメーターで解析したところ、標識蛋白全てを安定的に発現することが判明し、これらを大量に培養して細胞株のストックを確保した。これらをそれぞれ免疫不全マウスの腹腔内に注入するとともに、「ネオジム磁石丸型」などの複数個のミニ磁石を体外あるいは体内に留置させることにより、任意の場所に標識細胞を集積させて、異所性病変の作成を試みた。長期間に亘る移植細胞の振る舞いを bioluminescence imaging (BLI) を用いて非侵襲的且つリアルタイムに観察したが、内膜癌細胞株は増殖速度が速く長期の観察では予定期間内に移植マウスが癌死してしまった。一方、内膜不死化細胞株では、通常移植だけでは生着しないが、このシステムを用いると、磁石留置場所の近傍に集中して生着した病変が確認された。

さらに、これまで用いていた不死化子宮内膜腺上皮細胞だけでなく不死化子宮内膜間質細胞を入手し、両者を混合して免疫不全マウスに移植することで、より確実に内膜構造に近い内膜症様組織を腹膜に発生させることを試みた。既に作成した発光および蛍光シグナルを発生し且つ非機能膜受容体を発現する不死化子宮内膜腺上皮細胞と入手した不死化子宮内膜間質細胞を混合し、膜受容体に対する磁気ビーズを標識した抗体と反応させて、両側の卵巣を摘出した免疫不全マウスの腹腔内に移植した後、ネオジムミニ磁石を腹壁に留置して、壁側腹膜への移植細胞の集積と生着を図った。免疫不全マウスにはエストロゲンを投与して 4~10 週間の間、移植した細胞の振る舞いを発光イメージングを用いて非侵襲的、リアルタイムおよび定量的にモニタリングした。結果は、移植細胞は磁石留置場所の直下・近傍に一致して生着したことを発光シグナルにより確認した。モニタリング後に発光部位およびその周辺組織を採取して、HE 染色および免疫組織化学により生着組織の構成細胞の検討を行ったところ、明らかな腺管構造は認めなかったがヒトビメンチン陽性であり、ヒト由来組織であることを確認した。また、内膜細胞と子宮平滑筋細胞で構成される子宮腺筋症モデルの作成のため、レンチウイルスで GFP を導入した初代子宮平滑筋細胞の不死化を検討していたところ、長期生存可能で増殖能の極めて

高い細胞集団が自然に発生したため、その細胞特性の解析を行うとともに、その集団の中から表面マーカーを用いて幹細胞様集団の単離を試みたが、幹細胞様集団の比率は極めて低いことが判明した。

(2) 疾患モデル(内膜症・腺筋症・平滑筋腫)モデルにおける幹細胞の修飾とその影響に関する検討

幹細胞追跡を可能とする組織再構成系の開発

内膜幹細胞候補集団である内膜 side population (SP)細胞および非幹細胞集団である main population (MP)細胞にそれぞれマーカー遺伝子を導入して標識した。これらを用いて、非標識内膜細胞と混在させて、重度免疫不全マウスに移植し内膜再構成を行った。その結果、標識 SP 移植群、標識 MP 移植群とも内膜様組織の構築率は 100%であり、発光イメージングでも両者間で構築組織の発光量に差は無かった。しかし、間質、腺上皮、血管内皮への寄与率は MP に比べて SP で有意に高値を示した ($P < 0.005$)。FACS 解析では血管内皮前駆細胞・間葉系幹細胞マーカーのみが SP で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。以上より、内膜 SP 細胞の多分化能が示され真の内膜幹細胞の特性を有することが明らかになった。さらに、本システムが、幹細胞特性の *in vivo* 評価システムとしての有用性も示された。また、幹細胞への遺伝子導入と細胞追跡が可能となった点から、組織再構成系における幹細胞を検証する本研究の基盤となる技術・知見が得られた。

疾患モデルの再構成システムの確立

異常雌性生殖器官(疾患モデル)の再構成システムの確立を目指して、子宮筋腫の再構成系の開発に着手した。前述の通り、子宮筋腫発生のメカニズムを海外のグループとの共同研究により明らかにした。卵巣ステロイドホルモンに依存して子宮筋腫は増大することが知られているが、これらのホルモンは、まずその受容体を有する正常子宮平滑筋あるいは子宮平滑筋腫に作用して、これらの細胞から WNT リガンドを分泌させる。WNT は LPR5/6/Frizzled 受容体に結合して -カテニン/T 細胞因子経路を活性化することで、その標的遺伝子群の発現増強、並びに細胞増殖と腫瘍形成を促進することが判明した。従来、子宮筋腫の進展における重要なパラクライン因子として TGF- β が示唆されていたが、新しいメカニズムを提唱することが出来た。さらに、この系を標的にすることにより、子宮筋腫の制御を可能とする新しい治療薬の開発につながるだけでなく、子宮筋腫モデルを効率的に作成することが可能となる知見が得られた。

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 24 件)

*corresponding author

[Minireview] Ono M, Bulun SE, **Maruyama T***: Tissue-Specific Stem Cells in the Myometrium and Tumor-Initiating Cells in Leiomyoma. **Biol Reprod**. 2014; 91(6): 1-7. 査読有 .

DOI: 10.1095/biolreprod.114.123794.

[平成 26 年度日本産科婦人科学会優秀論文賞] Miyazaki K, **Maruyama T***:

Partial regeneration and reconstruction of the rat uterus through recellularization of a decellularized uterine matrix. **Biomaterials**. 2014; 35(31): 8791-8800. 査読有 .

DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.052.

Maruyama T*: Endometrial stem / progenitor cells. **J Obstet Gynaecol Res**. 2014; 40(9): 2015-2022. 査読有 .

DOI: 10.1111/jog.12501.

Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon V JS, Druschitz SA, Serna VA, Qoang W, Brooks DC, Malpani SS, Ma J, Ercan CM, Mittal N, Monsivais D, Dyson MT, Yemelyanov A, **Maruyama T**, Chakravarti D, Kim JJ, Kurita T, Gottardi CJ, Bulun SE*: Paracrine activation of WNT/ β -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2013; 110(42): 17053-17058. 査読有 .

DOI: 10.1073/pnas.1313650110.

Kajitani T, **Maruyama T***, Asada H, Uchida H, Oda H, Nishikawa-Uchida S, Miyazaki K, Arase T, Ono M, Yoshimura Y: Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. **Endocr J**. 2013; 60(10): 1155-1164. 査読有 .

DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0027.

Maruyama T*, Miyazaki K, Masuda H, Ono M, Uchida H, Yoshimura Y: Human uterine stem/ progenitor cells: Implications for uterine physiology and pathology. **Placenta**. 2013; 27: S68-S72. 査読有 .

DOI: 10.1016/j.placenta.2012.12.010.

Maruyama T*, Ono M, Yoshimura Y: Somatic stem cells in the myometrium and in myomas. **Semin Reprod Med**. 2013; 31(1): 77-81. 査読有 .

DOI: 10.1055/s-0032-1331801.

[平成 25 年度日本生殖医学会学術奨励賞] Miyazaki K, **Maruyama T***, Masuda H, Yamasaki A, Uchida S, Oda H, Uchida H, Yoshimura Y: Stem cell-like differentiation potentials of endometrial side population cells as revealed by a newly developed in vivo endometrial stem cell assay. **PLoS One**. 2012; 7(12): e50749. 査読有 .

DOI: 10.1371/journal.pone.0050749.

Villacorte M, Suzuki K, Hirasawa A, Ohkawa Y, Suyama M, **Maruyama T**, Aoki D, Ogino Y, Miyagawa S, Terabayashi T, Tomooka Y, Nakagata N, Yamada G*:

-Catenin signaling regulates Foxa2 expression during endometrial hyperplasia formation. **Oncogene**. 2012; 32: 3477-3482. 査読有 .

DOI: 10.1038/onc.2012.376.

[平成 24 年度日本生殖医学会学術奨励賞] Uchida H*, **Maruyama T**,

Nishikawa-Uchida S, Oda H, Miyazaki K, Yamasaki A, Yoshimura Y: Studies using an in vitro model show evidence of involvement of epithelial-mesenchymal transition of human endometrial epithelial cells in human embryo implantation. **J Biol Chem**. 2012; 287(7): 4441-4450. 査読有 .

DOI: 10.1074/jbc.M111.286138.

Maruyama T*, Yoshimura Y: Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. **Front Biosci (Elite Ed)**. 2012; 4: 2854-2863. 査読有 .

DOI: 10.2741/589.

〔学会発表〕(計 35 件)

[招請講演] **丸山哲夫**: 子宮における幹細胞 雌性生殖器官の再生・再建と疾患メカニズムの解明を目指して . 第 25 回阪大医療組織工学フォーラム(大阪府吹田市・大阪大学) 2014 年 12 月 15 日

[シンポジウム] **丸山哲夫**: 幹細胞を用いた子宮内膜の再生・再建 . 第 87 回日本内分泌学会(福岡県福岡市・福岡国際会議場) 2014 年 4 月 24-26 日

[招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Regeneration and reconstruction of the uterus as a future infertility treatment. International Federation of Fertility Societies (IFFS) Regional Meeting 2014. October 14, 2013, Boston, USA.

[Society of Reproductive Biologists and Technologists (SRBT) BASIC SCIENCE AWARD] Kaoru Miyazaki, **Tetsuo Maruyama**, Hirotaka Masuda, Naoko Hida, Hiroshi Uchida, Yasunori Yoshimura: Application of decellularized rat uterus as a three-dimensional scaffold to *in vitro* and *in vivo* uterine tissue engineering. 69th American Society for Reproductive Medicine (ASRM) Annual Meeting. October 12-17, 2013, Boston, USA.

[招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Human endometrial stem cells; implications for endometrial physiology and pathology. 99th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology (KSOG). September 27, 2013, Seoul, Korea.

[招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Role of

stem cells in the pathogenesis of endometriosis: implications for prevention and therapy of endometriosis targeting stem cells. 23rd International Conference of Russian Association of Human Reproduction (RAHR). September 4-7, 2013, Volgograd, Russia.

[25 SGI President's Presenter Awards] Kaoru Miyazaki, **Tetsuo Maruyama**, Hirotaka Masuda, Akiko Yamasaki, Sayaka Uchida, Hideyuki Oda, Hiroshi Uchida, and Yasunori Yoshimura: Development of *in vivo* human endometrial stem cell assay. 60th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation (SGI). March 20-23, 2013, Orlando, FL, USA.

[招請セミナー] **Tetsuo Maruyama**: Human uterine stem/progenitor cells: Implications for uterine physiology and pathology. Reproductive Biology Research at Northwestern University. March 18, 2013, Chicago, IL, USA.

[招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Human uterine stem/progenitor cells: implications for uterine physiology and pathology. 18th International Federation of Placenta Association Meeting (IFPA). September 18-21, 2012, Hiroshima, Japan.

[招請講演: ワークショップ] **丸山哲夫**: ヒト子宮由来幹細胞 何が分かって何ができるか. 第30回日本受精着床学会(大阪府大阪市・大阪国際会議場) 2012年8月30-31日

Tetsuo Maruyama, Akiko Yamasaki, Kaoru Miyazaki, Toru Arase, Hiroshi Uchida, Yasunori Yoshimura: Combined treatment with estrogen and progesterone promotes ectopic survival of intravenously injected human endometrial cells in immunodeficient mice. 28th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). July 1-4, 2012, Istanbul, Turkey.

[招請講演: 第14回神澤医学賞受賞講演] **丸山哲夫**: 成体幹細胞を用いた雌性生殖器官の再生・再建と疾患モデルの構築. 第14回神澤医学研究振興財団講演会(東京都港区・ホテルオークラ) 2012年6月1日

[招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Human uterine stem/progenitor cells. 2nd The State Key Laboratory of Reproductive Biology Symposia in Reproductive Biology (SKLRB). May 6-11, 2012, Beijing, China.

〔図書〕(計 2 件)

Maruyama T: Role of stem cells in the pathogenesis of endometriosis. " **Endometriosis: Pathogenesis and**

Treatment " eds: Harada T. Springer, Japan. 2014, 33-48.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸山 哲夫 (MARUYAMA, Tetsuo)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 10209702

(2) 研究分担者

内田 浩 (UCHIDA, Hiroshi)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号: 90286534

升田 博隆 (MASUDA, Hirotaka)
慶應義塾大学・医学部・助教
研究者番号: 80317198

(平成 24 年 11 月 1 日付で分担者に追加)

(3) 研究協力者

小野 政徳 (ONO, Masanori)
慶應義塾大学・医学部・共同研究員
研究者番号: 70348712

Serdar Bulun
Chair, Department of Obstetrics and Gynecology
Chief, Division of Obstetrics and Gynecology-Reproductive Biology Research
John J. Sciarra Professor in Obstetrics and Gynecology
Professor in Obstetrics and Gynecology-Reproductive Biology Research
Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA