

## 子宮内膜症における免疫担当細胞の意義を解明

～制御性 T 細胞と Th17 細胞のバランスが子宮内膜症の発生に関与する～

京都府立医科大学大学院医学研究科 女性生涯医科学 カーン・カレク准教授と北脇城教授らの研究グループは、子宮内膜症における免疫制御機構を解明し、本研究に関する論文が令和元年 5 月 1 日（水）に科学雑誌『Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism』オンライン版に掲載されましたのでお知らせします。

子宮内膜症は性成熟期女性の約 10%に発生し、月経痛や慢性骨盤痛などの痛みのほか、不妊などにより女性の健康を著しく損ないます。しかし、その発症および進展メカニズムは長らく謎とされ、未だ根本的な治療法は確立されていません。今回研究グループは、子宮内膜症病巣近傍の腹水中では免疫抑制能を有する制御性 T 細胞が有意に増加しており、また免疫応答を促す T 細胞の一種である Th17 細胞が減少しており、このことが免疫寛容させることで子宮内膜症の発生に関与していることを見出しました。この病態メカニズム解明によって、子宮内膜症に対する新たな治療法や予防法の開発が期待されます。

### 【研究グループ】

京都府立医科大学大学院医学研究科 女性生涯医科学 准教授 カーン カレク  
同 教授 北脇 城

### 【論文名】

Differential levels of regulatory T-cells and T-helper-17 cells in women with early and advanced endometriosis

[日本語：子宮内膜症初期病変と重症例における免疫担当細胞の違い]

### 【掲出雑誌】

科学雑誌 Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

[2019 年 9 月 1 日（日）掲載予定]

オンライン掲載：<https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/jc.2019-00350/5481940?redirectedFrom=fulltext>

[掲載日；2019 年 5 月 1 日（水）、閲覧有料]

### 【研究概要】

#### 1. 研究の背景

子宮内膜症は、本来子宮内腔にしか存在しないはずの子宮内膜に類似した組織が子宮以外の部位（腹腔内・卵巣・腸・膀胱など）に異所性に増殖する疾患です。性成熟期女性の

約 10%に発生し、月経痛や慢性骨盤痛などの痛み、および不妊などをきたすことにより女性の健康を著しく損ないます。病因としては、月経血中の子宮内膜の一部が卵管を通過して腹腔内に逆流し生着するという「移植説」が古くから有力です。しかし、発症および進展の詳細なメカニズムは、疾患概念の発表後 90 年経過した今日においても未だ解明されていません。さらに、さまざまな治療法の進歩は認められるものの、根本的な治療法は確立されていないのが現状です。

制御性 T 細胞 (Treg) は免疫応答を抑制する T 細胞の一種であり、免疫自己寛容に必須の細胞です。一方、子宮内膜症病巣局所では effector T 細胞や炎症性サイトカインの増加により免疫応答が起こっています。この免疫寛容と応答が同時に同部位で生じている矛盾に対してはこれまで大きな謎とされてきました。そこで、研究グループは、Treg と effector T 細胞の中でも子宮内膜症で重要な役割を果たすとされている Th17 細胞の分布について検証しました。

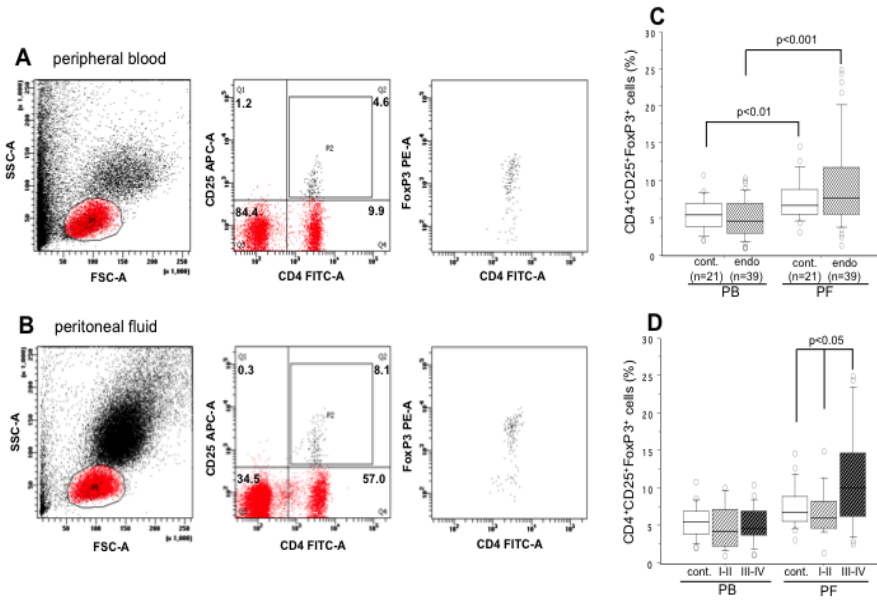
## 2. 研究の内容

研究グループは、子宮内膜症（早期例、進行例）および非子宮内膜症患者から血液・腹水を採取し、Treg と Th17 細胞の分布状態について検討しました。Treg は患者の末梢血よりも腹水において上昇していました。また腹水においては、子宮内膜症重症例の方がより上昇していました（図 1A-D）。一方、末梢血や腹水中の Th17 細胞の分布は子宮内膜症および非子宮内膜症患者間では差を認めませんでした（図 2 A-D）。またその割合は Treg と比べて 1/5~1/10 程度と非常に低いことがわかりました。腹水における Treg 分布が高いことから、子宮内膜症局所のエフェクターT 細胞を抑制し、子宮内膜症を重症化させている可能性が考えられます。一方、Th17 細胞の分布が低いことは局所のエフェクターT 細胞が抑制されていることを示唆する所見と考えられます。また、子宮内膜症の腹膜病変はさまざまな所見を呈します。なかでも赤色病変は初期段階の病変で最も活動性が高く、次いで黒色から白色へと色調が変化すると考えられています。赤色病変を有する腹水中の Treg は黒色病変よりも多く認められ（図 3A）、一方 Th17 は黒色病変により多く分布していることを見出しました（図 3B）。以上より、Th17/Treg のバランスが子宮内膜症の病態形成に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

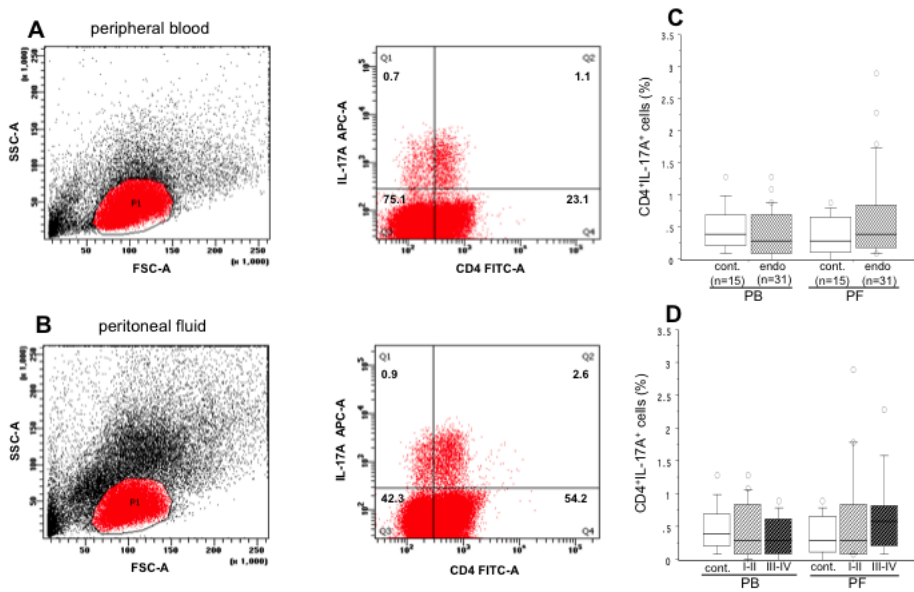
## 3. 研究の成果

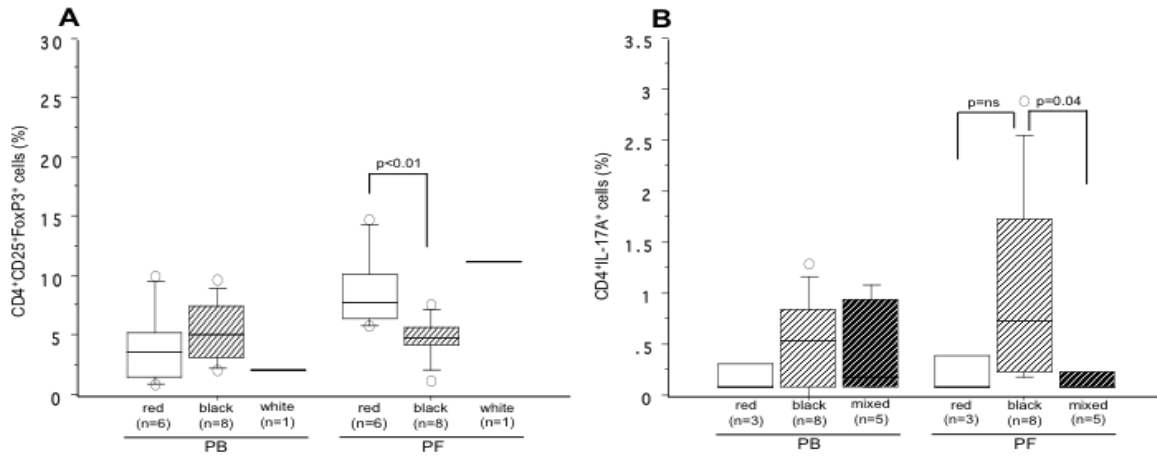
子宮内膜症が進行するにつれて、Treg と Th17 のバランスは Treg 優位に移行していくことが、患者の血液や腹水を用いた解析から明らかになりました。子宮内膜症活動性病変では免疫寛容が促され、子宮内膜様組織の生着を許し子宮内膜症を引き起こしている可能性が考えられます。これは、これまで免疫応答と免疫寛容が同部位で生じると考えられてきた子宮内膜症発症進展メカニズムにおける矛盾点を一気に解決しうる可能性があります。腹腔内環境において Treg を抑制し Th17 細胞を誘導するような新たな治療法や予防法の確立が期待されます。今後、研究グループは子宮内膜症における新規免疫療法の開発を進めていきます。

☒ 1



☒ 2





【参考文献】

Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, et al. The role of FoxP3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. Hum Reprod. 2010; 25(4): 900-907.

問い合わせ	京都府立医科大学大学院医学研究科 女性生涯医科学 准教授 カーン カレク 電話：075-251-5560 E-mail: nemokhan@koto.kpu-m.ac.jp
-------	--