

女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—
研究成果報告書(公表用) <概要>

所 属	東京大学・都立駒込病院
氏 名	田口 歩
研究テーマ	子宮頸部上皮内腫瘍における、間質をターゲットとした治療戦略の検討

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究の背景と目的】本研究では腔内環境-子宮頸部局所環境-HPV 維持状態-CIN 進展の関連を解明することを目的とした。さらには、活性化した子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)の間質に浸潤するリンパ球、形質細胞、好中球などの免疫担当細胞の特徴を解明するとともに、腔内環境との関連を解明し、新規治療戦略を提案することを目的とした。

【研究方法】子宮頸部病変(子宮頸部細胞診異常)のある患者 270 人を登録し、細胞診、コルポスコピー下組織診を行い、子宮頸部病変の病理診断を行い、各病変を正常(cervicitis 含む)、CIN1、CIN2、CIN3、Cancer の5つに分類した。

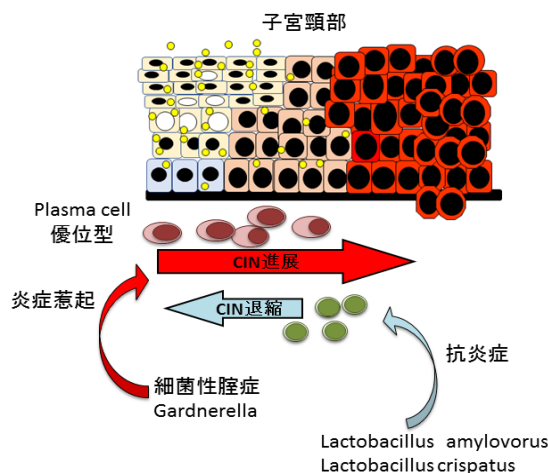
1. CIN 生検検体を用いて、浸潤免疫細胞プロファイル(リンパ球、形質細胞、好中球、好酸球の割合)を、HE 染色に基づく形態学と免疫組織染色で評価し、CIN の grade との関連を検討した。
2. 腔内細菌叢の特徴を、16S メタゲノム解析を用いて解析した。主座表分析を行い各細菌叢の関連を検討するとともに、腔内細菌叢と CIN の grade との関連も検討した。さらに、腔内細菌叢と、子宮頸部局所免疫細胞プロファイルとの関連も検討した。
3. 子宮頸管粘液リンパ球(CMC)を単離し、flow cytometry 解析により形質細胞の存在を確認した。

【研究結果】

1. 子宮頸部 CIN 病変には、リンパ球、形質細胞、好中球など多種多様な免疫細胞が浸潤していることがわかった。特に、リンパ球と形質細胞の分布が多く、その分布により、リンパ球優位型、形質細胞優位型、その他の3パターンに分類できることがわかった。また、形質細胞優位型は有意に CIN3 で多く検出されることがわかった(p=0.02)。
2. 腔フロー解析では、Lactobacillus 優位型が多く、その他、Gardnerella 優位型も全体の3割を占めることがわかった。また、Gardnerella 優位型は CIN3 で多く、Lactobacillus 優位型(特に、Lactobacillus amylovorus, crispatus)は正常検体で多い傾向があることがわかった。腔フローと子宮頸部免疫細胞プロファイルとの関連においては、形質細胞優位型では、Gardnerella 優位型フローが多く、Lactobacillus 優位型フローが少ない傾向があることがわかった(p=0.10)。
3. CMC 中に形質細胞が存在することを見出した。一方、CMC 中形質細胞の数と CIN の grade との相関は明らかではなかった。

【考察】本研究より、子宮頸部局所環境への形質細胞の浸潤と CIN 進展との関連が示唆された。

また、腔内細菌叢が Gardnerella 優位型である場合、子宮頸部局所への形質細胞浸潤が多い傾向にあり、CIN の grade が高い傾向にあることがわかった。Gardnerella により局所炎症が惹起され、子宮頸部への形質細胞浸潤を認める可能性が考えられる。また、炎症により浸潤した形質細胞は補体反応、抗原抗体反応を介して局所炎症をさらに増悪させ、CIN 進展に寄与している可能性が考えられた。一方、Lactobacillus amylovorus, crispatus は抗炎症的作用を有し、これらの炎症に伴う CIN 進展を抑制している可能性が考えられた。このことより、乳酸菌や抗生物質により腔内細菌叢を調整することが CIN の治療方法となる可能性も考えられた。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018/9 月	The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Yasunori Yoshino, Ayumi Taguchi , Maki Takao, Tomoko Kashiya, Akiko Furusawa, Nao Kino, Toshiharu Yasugi. Hyperglobulinemia by increased immunoglobulins is an independent prognostic factor for survival of cervical cancer patients treated with radiation-based therapy
2	2018/9 月	The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society. Ayumi Taguchi , Kazunori Nagasaka Charles Plessy Hiroe Nakamura Yoshiko Kawata Sachi Kato, Kosuke Hashimoto Katsutoshi Oda Iwao Kukimoto Kei Kawana Piero Carninci Yutaka Osuga Tomoyuki Fujii Transcriptome analysis using cap analysis gene expression (CAGE)
3	2018/5 月	第 70 回 日本産婦人科学会 学術講演会 Satoshi Baba ¹ , Ayumi Taguchi ¹ , Akira Kawata ¹ , Satoko Egushi ¹ , Kensuke Tomio ¹ , Katsuyuki Adachi ¹ , Takashi Iwata ² , Akira Mitsuhashi ³ , Katsutoshi Oda ¹ , Kei Kawana ⁴ , Yutaka Osuga ¹ , Tomoyuki Fujii ¹ Correlation among HPV-derived transcriptomes, HPV types and CIN grades
4	2018/10 月	The 32nd International Papillomavirus Conference. Akira Kawata, Ayumi Taguchi , Satoshi Baba, Satoko Eguchi, Katsuyuki Adachi, Mori Seiichiro, Takashi Iwata, Akira Mitsuhashi, Daichi Maeda, Takeshi Nagamatsu, Katsutoshi Oda, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii, Iwao Kukimoto and Kei Kawana. Infiltration of plasma cells into stroma is possibly associated with high grade of CIN
5	2018/10 月	The 32nd International Papillomavirus Conference. Satoshi Baba, Ayumi Taguchi , Akira Kawata, Konan Hara, Satoko Eguchi, Katsuyuki Adachi, Seiichiro Mori, Takashi Iwata, Akira Mitsuhashi, Daichi Maeda, Atsushi Komatsu, Takeshi Nagamatsu, Katsutoshi Oda, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii, Iwao Kukimoto, Kei Kawana HPV16, 18, 52, and 58 differentially expressed virus derived transcripts dependent on CIN grade
6	2018/10 月	The 32nd International Papillomavirus Conference. Ayumi Taguchi , Kei Kawana, Konan Hara, Tomoki Tanaka, Katsuyuki Adachi, Satoshi Baba, Akira Kawata, Katsutoshi Oda, Yutaka Osuga, and Tomoyuki Fujii Application of a multistate Markov model for predicting prognosis of HPV16-, HPV18-, HPV52-, and HPV58-positive cervical lesions
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		