

令和 7 年 8 月 25 日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

好酸球が子宮内膜症の線維化に対する新たな治療標的となる可能性を発見

山梨大学大学院総合研究部医学域の小野洋輔臨床助教、田中孝太臨床助教、吉野修教授、小泉修一教授らと北里大学、富山大学の研究グループは、子宮内膜症の病変部で生じる組織の「線維化」に、アレルギー疾患などに関わる白血球の 1 つである「好酸球」が中心的な役割を果たしていることを明らかにしました。

子宮内膜症における線維化は、重度の疼痛や不妊症の原因となりますが、その詳細なメカニズムはこれまで十分に解明されていませんでした。本研究は、好酸球が線維化を促進する具体的な仕組みを解明したものであり、この発見は喘息治療薬など既存の薬剤の応用による、子宮内膜症の線維化に対する新たな治療戦略の開発に繋がる可能性があります。

この研究成果は、2025 年 7 月 31 日に、イギリスの科学雑誌「*Scientific Reports*」にオンライン掲載されました。

1. 発表のポイント

- ・子宮内膜症の線維化が進行している領域に好酸球が多数集まっていることを発見しました。
- ・好酸球遊走因子顆粒球マクロファージ刺激因子 (GM-CSF) が病変部に好酸球を修正させる原因の 1 つとして明らかになりました。
- ・好酸球が、線維化を促進する因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 (PAI-1) の産生を介して子宮内膜症の線維化を促進する可能性を示しました。
- ・好酸球が子宮内膜症の線維化に対する新しい治療法となる可能性を提唱しました。

2. 研究の背景

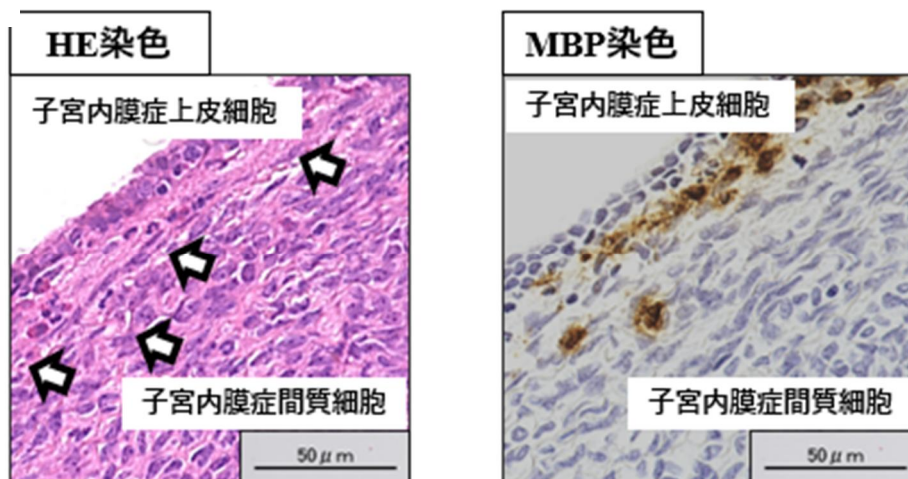
子宮内膜症は、子宮の内膜組織が何らかの原因で子宮外に生着し、発育する病気です。月経痛が代表的な症状ですが、子宮内膜症組織の線維化は性交痛、排便時の痛み、不妊症などの重篤な症状を引き起こす要因となります。これまで線維化の詳しいメカニズムは解明されていませんでした。また、現在使われているホルモン療法では線維化そのものを抑えることは難しく、新たな治療アプローチが求められていました。

3. 研究の内容

本研究では、子宮内膜症に対する手術で摘出された病変組織の組織学的観察を行いました。子宮内膜症の病変、特に線維化が起きている部分に、白血球の一種である好酸球が特異

的に多数集まっていることをヘマトキシリン・エオジン染色及び好酸球内に含まれるタンパク質である Major basic protein(MBP)に対する免疫染色を行い確認しました（図1）。さらに、好酸球が集まっている場所では線維芽細胞が活性化し、コラーゲンなどの細胞外基質が過剰に蓄積して線維化が進行している様子が確認されました（図2）。

図 1

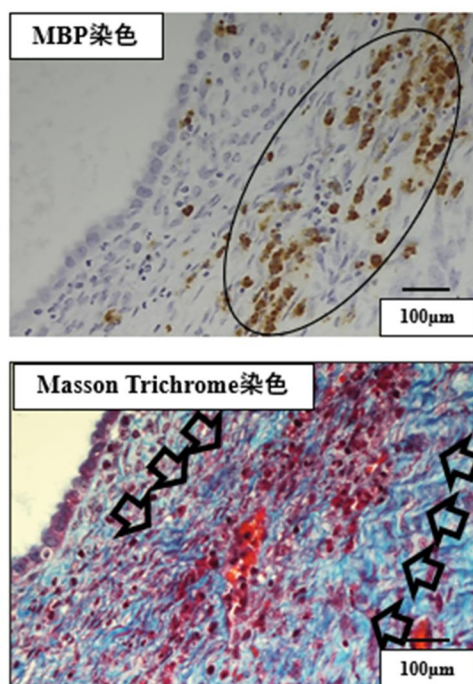


子宮内膜症組織の顕微鏡写真。

ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色により間質領域に好酸球（矢印）を認める（左）。

Major basic protein(MBP) 染色でも緑色に染まる好酸球を上皮直下の間質領域に認める（右）。

図 2

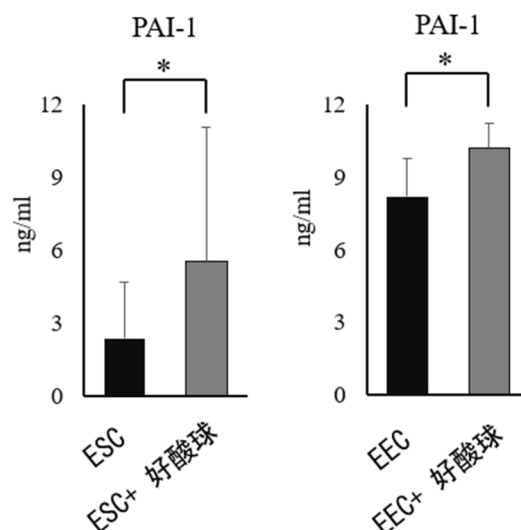


MBP に対する染色で好酸球が集まっている部分（上段、黒丸）と一致して、マッソントリクローム染色ではコラーゲン線維を示す青い染色域を認め線維化の進行が示唆される（中段、矢印）

次になぜ好酸球が子宮内膜症の病変に集まるのかを調べるため、子宮内膜症性嚢胞の嚢胞内に溜まった内容液を分析したところ、好酸球を誘引し活性化させる働きを持つサイトカインである顆粒球マクロファージ刺激因子（GM-CSF）の濃度が、他の良性卵巣腫瘍の内容液に比べて高いことが判明しました。

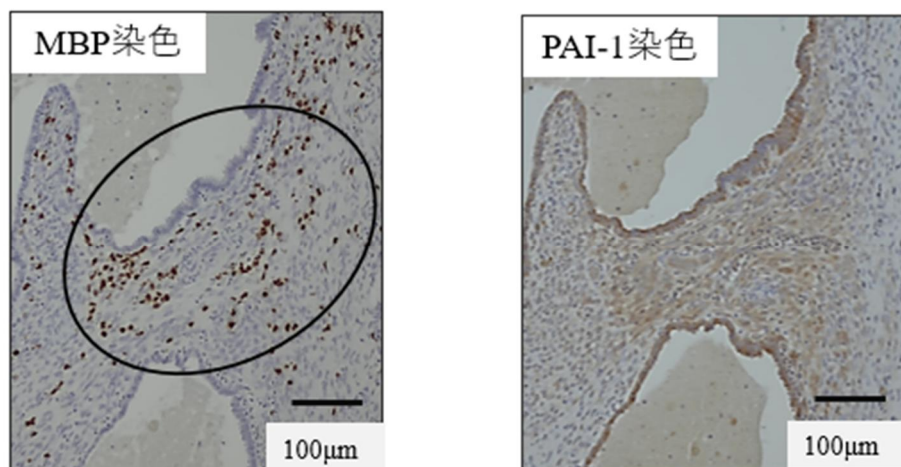
さらに、好酸球が線維化をどのように引き起こすのかを解明するため、子宮内膜症の細胞（間質細胞・上皮細胞）と好酸球と一緒に培養する実験を行いました。その結果、好酸球が存在すると、子宮内膜症細胞から線維化を促進する因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)の産生が増加することがわかりました（図3）。この結果は、実際の病変組織の免疫染色でも、好酸球の周囲で PAI-1 が強く発現していることから裏付けられました(図4)。

図 3



好酸球と共培養した子宮内膜症間質細胞（endometriotic stromal cell：ESC）および子宮内膜症上皮細胞（endometrial epithelial cells：EEC）における培養上清中の PAI-1 の濃度。好酸球との共培養で ESC（左）、EEC（右）ともに PAI-1 の濃度が優位に上昇した。

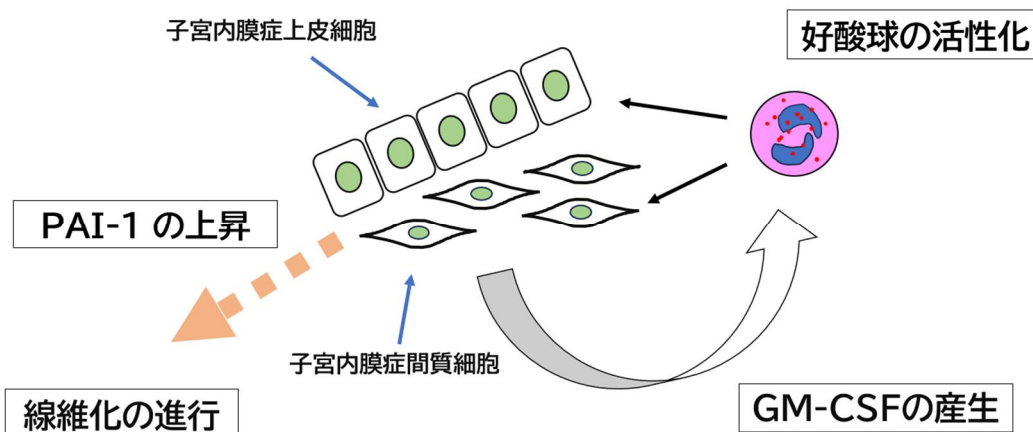
図 4



MBP 染色で好酸球の集積する部位（左、黒丸）に一致して PAI-1 発現を認める

以上の結果から、「子宮内膜症の病変における低酸素などのストレスが GM-CSF の産生を促し、集まってきた好酸球が PAI-1 を介して線維化を促進する」という、これまで知られていなかった新しい病態メカニズムが示唆されました(図 5)。

図 5



4. 今後の展開

好酸球を抑制する治療は気管支喘息などで既に行われており、今回の発見は子宮内膜症への応用が期待されます。特に、従来のホルモン療法では十分な効果が見られない病変組織の線維化に対して、新しい治療戦略となる可能性があります。臨床応用に向けてさらなる研究が期待されます。

【論文情報】

[掲載誌] Scientific reports

[DOI] 10.1038/s41598-025-13855-x

[タイトル] Activated eosinophil plays a role in promoting fibrosis in endometriotic lesion

[著者] Yosuke Ono[†], Kota Tanaka[†], Erina Sato, Masami Ito, Di Zhang,
Masako Honda, Tatsuyuki Ogawa, Hikaru Tagaya, Tomohiko Fukuda,
Youichi Shinozaki, Kazuyoshi Kato, Schuichi Koizumi, Osamu Yoshino

【研究内容についての問い合わせ先】

山梨大学 大学院総合研究部医学域 臨床助教 田中孝太
 TEL : 055-273-9632
 E-mail : kotat@yamanashi.ac.jp

【広報についての問い合わせ先】

山梨大学 総務企画部 総務課 広報・渉外室
 TEL : 055-220-8005, 8006
 E-mail : koho@yamanashi.ac.jp