

Title	幹細胞への時空間的介入による雌性生殖器官の再構成と機能制御
Sub Title	Reconstitution and functional control of the female reproductive tract through spatiotemporal intervention into the tissue-specific stem cells
Author	吉村, 泰典(Yoshimura, Yasunori) 丸山, 哲夫(Maruyama, Tetsuo) 内田, 浩(Uchida, Hiroshi) 山崎, 彰子(Yamasaki, Akiko) 升田, 博隆(Masuda, Hirotaka)
Publisher	
Publication year	2014
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2013.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本研究では、子宮における幹細胞に対して時空間的な介入を行うことで子宮の正常と異常(疾患)の再構成とその技術開発を目指した。まず子宮内膜の再構成系と細胞追跡法による新しいin vivo子宮内膜幹細胞アッセイを開発した。これにより内膜幹細胞の最有力候補とされた内膜side population(SP)細胞が、子宮内膜症の発生においても重要な役割を担う可能性が示された。また子宮平滑筋腫の発生・進展に子宮筋腫SP細胞とWNT/β-Catenin経路が関与することを明らかにした。ラット子宮の脱細胞化・細胞化技術を開発し、子宮の構造と機能をin vitro 及びin vivoで再構成することを可能にした。</p> <p>The aim of this study was to reconstitute normal and abnormal uterus in vivo through spatiotemporal intervention on uterine stem cells. First, we have developed a novel in vivo endometrial stem cell assay using a cell tracking method in combination with an endometrial reconstitution system, which reveals that endometrial side population (ESP) cells are the most likely candidate for endometrial stem cells. The stem cell-like properties of ESP cells suggest their involvement in the pathogenesis of endometriosis. Second, we uncovered a paracrine role of the WNT/β - Catenin pathway that enables mature myometrial or leiomyoma cells to send mitogenic signals to neighboring tissue stem cells in response to estrogen and progesterone, leading to the growth of uterine leiomyomas. Finally, we have developed decellularization and recellularization techniques for the rat uterus, generating structural and functional uterus in vitro and in vivo.</p>
Notes	<p>研究種目：基盤研究(A) 研究期間：2011～2013 課題番号：23249076 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</p>
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_23249076seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23249076

研究課題名(和文) 幹細胞への時空間的介入による雌性生殖器官の再構成と機能制御

研究課題名(英文) Reconstitution and functional control of the female reproductive tract through spatiotemporal intervention into the tissue-specific stem cells

研究代表者

吉村 泰典 (Yoshimura, Yasunori)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：10129736

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 38,500,000円、(間接経費) 11,550,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、子宮における幹細胞に対して時空間的な介入を行うことで子宮の正常と異常(疾患)の再構成とその技術開発を目指した。まず子宮内膜の再構成系と細胞追跡法による新しいin vivo子宮内膜幹細胞アッセイを開発した。これにより内膜幹細胞の最有力候補とされた内膜side population(SP)細胞が、子宮内膜症の発生においても重要な役割を担う可能性が示された。また子宮平滑筋腫の発生・進展に子宮筋腫SP細胞とWNT/ β -Catenin経路が関与することを明らかにした。ラット子宮の脱細胞化・細胞化技術を開発し、子宮の構造と機能をin vitro及びin vivoで再構成することを可能にした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to reconstitute normal and abnormal uterus in vivo through spatiotemporal intervention on uterine stem cells. First, we have developed a novel in vivo endometrial stem cell assay using a cell tracking method in combination with an endometrial reconstitution system, which reveals that endometrial side population (ESP) cells are the most likely candidate for endometrial stem cells. The stem cell-like properties of ESP cells suggest their involvement in the pathogenesis of endometriosis. Second, we uncovered a paracrine role of the WNT/ β -Catenin pathway that enables mature myometrial or leiomyoma cells to send mitogenic signals to neighboring tissue stem cells in response to estrogen and progesterone, leading to the growth of uterine leiomyomas. Finally, we have developed decellularization and recellularization techniques for the rat uterus, generating structural and functional uterus in vitro and in vivo.

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：幹細胞 子宮内膜 子宮平滑筋 子宮内膜症 子宮筋腫 再生医学 脱細胞化

1. 研究開始当初の背景

子宮の構造・機能不全あるいは子宮由来疾患の病因メカニズム、診断、治療については、解決すべき問題が山積している。子宮の構造不全としては、ロキタンスキー症候群に代表される先天性子宮・腔欠損に加えて、子宮癌手術（円錐切除・トラケクトミー）による後天的な子宮欠損が挙げられる。このような子宮の構造・機能欠損に対して、究極の医療は代理母に代表される代理子宮や子宮移植であるが、倫理的あるいは技術的な問題も含めて、実現は難しい。このような臨床の現状を鑑みると、子宮の再建・再生医療の必要性が痛感される。

子宮を構成する子宮内膜および子宮筋は、生殖年齢にあるヒト個体において、内分泌因子等の制御によって周期的に構築と破壊を繰り返す、きわめてユニークな性質を持つ組織である。このような現象には成体幹細胞システムが関与していると考えられ、組織中の成体幹細胞の存在を示唆するような報告 (Chan RW et al. Biol Reprod. 2004; Gargett CE., Hum Reprod Update, 2006) もなされているが、実際に子宮内膜の成体幹細胞を分離、同定した例は国内外を通じて殆どなされていない。

このような状況の中で、われわれは、世界に先駆けてヒト子宮内膜組織および子宮筋組織より幹細胞的性質を有する細胞集団を分離することに成功し、その組織再構築能ならびに多分化能について報告した (Ono, et al. Proc. Natl. Acad. Sic. USA, 2007; Masuda, et al., PLoS ONE, 2010; Ono, et al., Hum Reprod, 2010)。さらに、内膜再生・内膜症モデルも作製し、幹細胞研究を目指す本研究での基盤ツールを開発した (Masuda, et al., Proc. Natl. Acad. Sic. USA, 2007)。この幹細胞を用いて、子宮に障害を持つ患者への再生医学的治療法の開発や子宮を母地とするさまざまな疾患モデルの構築が進むことが大いに期待される。以上の背景を踏まえて、本研究の申請に至った。

2. 研究の目的

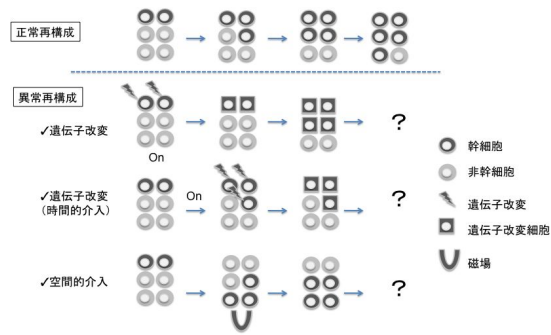
本研究では、*in vivo* での雌性生殖組織・器官再構成系において、その一要素である幹細胞に対して分子細胞生物学的あるいは時空間的な介入をして振る舞いを変えることにより、構築される組織・器官の機能・構造特性の変化を指標に、正常と異常（疾患）の再構成とその技術の臨床応用を目指す。

本研究では、以下の点について説明・確立を目指す。

- (1) 正常雌性生殖器官（特にヒト）の再構成システムの確立
- (2) 異常雌性生殖器官の再構成システムの確立（疾患モデル） - 着床不全、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、子宮悪性腫瘍 -
- (3) 雌性生殖器官の再構成・機能再建に関する基盤技術の開発

3. 研究の方法

幹細胞を標的にした再構成システムの基本コンセプトを以下に示す。



組織・器官の再構成システムにおいて、マジョリティである非幹細胞とともに、幹細胞がその組織の構造あるいは機能をドミナントに再構成すると考えられる。その際に、幹細胞のみを標識することにより、正常な再構成に対して、どのように幹細胞が寄与・貢献をするかを調べる。さらに、その系を用いて、幹細胞を標的にした時空間的介入を行うことにより、再構成される組織がどのような異常を持ち得るのかを検証する。

(1) 正常雌性生殖器官（特にヒト）の再構成システムの確立

幹細胞追跡を可能とするヒト子宮内膜組織の再構成系の開発

われわれは、ヒト子宮内膜の *in vivo* 再構成とその非侵襲的リアルタイムモニタリングを可能とする実験システムを開発した (Masuda, et al., PNAS, 2007)。これを利用して、内膜幹細胞 (Masuda, et al., PLoS ONE, 2010) のみをレンチウイルスにより標識し子宮内膜の全細胞とともに移植することで、幹細胞が子宮内膜の各細胞成分（腺上皮、間質、血管など）へどのように変化あるいは貢献していくかを、免疫組織化学も含めた細胞トラッキング技術を用いて調べた。具体的には、発光蛋白および蛍光蛋白の同時発現が可能なレンチウイルスをヒト子宮内膜幹細胞候補である内膜 SP 細胞および内膜 main population (MP) 細胞に感染させて標識した。これらを非標識の全内膜細胞と各々混合し、免疫不全マウス腎被膜下に移植しエストロゲンおよびプロゲステロンを投与した。1および8週後に発光イメージングで構築組織の発光量を定量化した。8週後腎摘し、間質、腺上皮、血管内皮、および平滑筋などの各内膜細胞系譜への標識細胞の寄与率を免疫組織化学と TissueQuest にて標識 SP 移植群と標識 MP 移植群の間で定量比較した。移植前の SP と MP における系譜マーカーの発現を FACS で解析した。

ヒト子宮の再構成

ヒト子宮のコンポーネントは、子宮内膜組織と子宮筋組織に大別される。ヒト子宮内膜に加えて子宮平滑筋における幹細胞の振る舞いを明らかにするために、子宮平滑筋組織

の *in vivo* 再構成系の開発を行った。ヒト摘出子宮から分離した全子宮内膜細胞、全子宮平滑筋細胞、および両者の混合細胞を、それぞれ重度免疫不全マウスの腎被膜下に移植し組織構築を検討した。

(2) 異常雌性生殖器官 (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-

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。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/-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。

(3) 雌性生殖器官の再構成・機能再建に関する基盤技術の開発

再生医療の要件としては、細胞、増殖・分化誘導因子、足場 (scaffold) が必要である。特に足場は構造・機能再建に必須となるが、そのなかで脱細胞化 (decellularization) による足場の作成を模索する (Ott et al., Nat Med, 2010)。

齧歯類の子宮は双角なので、一方の子宮を摘出し界面活性剤あるいは高圧環境で細胞成分を飛散させた後、細胞外基質による組織骨格に対して、子宮を作成するために、幹細胞を中心とした細胞を埋め込み、人工子宮片を作成する。これを、対側の intact の子宮 (あるいは一部切離した子宮) に接合させることにより、構造的にも機能的にも子宮として作動するかを検討した。

構造としての再構成については、免疫組織化学的・生化学的手法により検証する。一方、機能再建が達成できたか否かについては、本来の子宮の機能は着床・妊娠の場であることを鑑み、再構成マウスを妊娠させて、産仔が得られるかについて調べた。

4. 研究成果

(1) 正常雌性生殖器官 (特にヒト) の再構

成システムの確立

幹細胞追跡を可能とするヒト子宮内膜組織の再構成系の開発

これまでの再構成系は移植部位であるマウス腎臓を穿通させて行っていたが、極めて高度の技術を要し困難を極めた。そこで、穿通させずに移植する方法の開発に着手した結果、細胞外基質ゲルと移植細胞の混合物を腎被膜下に留置することで、高い生着率で移植することが可能になった。続いて、内膜 SP 細胞および 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、非標識内膜細胞と混在させて、前述した方法を用い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、幹細胞への時空間的介入を目的とする本研究の基盤となる技術・知見が得られた。

ヒト子宮の再構成

ヒト子宮内膜に加えて子宮平滑筋における幹細胞の振る舞いを明らかにするために、まず子宮平滑筋組織の *in vivo* 再構成系の開発を行った。ヒト摘出子宮から分離した全子宮内膜細胞、全子宮平滑筋細胞、および両者の混合細胞を、それぞれ重度免疫不全マウスの腎被膜下に移植し組織構築を検討したところ、全子宮内膜細胞では、既報の通り、腺管構造を有する内膜様組織が再構成された。子宮平滑筋細胞単独では、平滑筋細胞マーカー陽性の均一な細胞でほぼ全体が構成される組織が構築され、子宮平滑筋組織が再構成・再構築されたと考えられた。一方、混合群では、平滑筋細胞は構築組織周囲に主に分布し、中心に腺管構造を有する内膜組織が構築された。平滑筋組織の中に腺管がびまん性に存在する腺筋症様組織の再構築を期待したが、内膜層および平滑筋層といった組織極性を保持したミニ子宮様組織が構築された。

(2) 異常雌性生殖器官 (疾患モデル) の再構成システムの確立 - 子宮筋腫モデルの開発と発生・進展を担う分子細胞生物学的メカニズムの解明-

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リン因子として 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。

(3) 雌性生殖器官の再構成・機能再建に関する基盤技術の開発

ヒト子宮の再生・再建医療を見据えて、その基盤知見と技術を開発するために、ラットを用いて脱細胞化・再細胞化による子宮再建技術の開発を行った。その結果、SDS などの界面活性剤を用いることで、細胞外マトリックスや微小血管構造骨格を維持したままラット子宮から細胞を除去する(脱細胞化)ことが可能な技術を開発した。また、この脱細胞化マトリックスに、子宮細胞などを注入することにより、子宮様組織を再構築し得る(再細胞化)ことが判明した。さらに、*in vivo*での再細胞化として、ラット子宮の一部を切除して脱細胞化マトリックスに置換した結果、プロゲステロン受容体や脱落膜化マーカーの発現を伴う子宮組織が再生されただけでなく、この子宮において自然妊娠が成立した。

世界に先駆けてラット子宮の完全な脱細胞化法を確立した。この脱細胞化マトリックスは *in vitro*・*in vivo* 両条件下にて再細胞化され、子宮組織の再構築に成功した。更に、*in vivo* で再生された子宮組織は、ホルモン反応性の反映である脱落膜化能と妊孕能を有していた。本法がヒト子宮再建に向けての有用な基盤技術になる可能性が示唆された。

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 11 件)

○英文論文

*corresponding author

1. Ono M, Yin P, Navarro A, Moravek MB, Coon JS 5th, Druschitz SA, Serna VA, Qoang W, Brooks DC, Malpani SS, Ma J, Ercan CM, Mittal N, Monsivais D, Dyson MT, Yemelyanov A, Maruyama T, Chkravarti D, Kimm 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): 17053-8. 査読有り

DOI: 10.1073/pnas.1313650110.

2. 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): 1155-64. 査読有り
https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/60/10/60_EJ13-0027/_article
3. Maruyama T: The nose knows tubal function? **Fertil Steril.** 2013; 100(2): 353-354. 査読有り
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.026.
4. 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. 査読有り
DOI: 10.1016/j.placenta.2012.12.010.
5. Maruyama T*, Ono M, Yoshimura Y: Somatic stem cells in the myometrium and in myomas. **Semin Reprod Med.** 2013; 31(1): 77-81. 査読有り
DOI: 10.1055/s-0032-1331801.
6. [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. 査読有り
DOI: 10.1371/journal.pone.0050749.
7. 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. 査読有り
DOI: 10.1038/onc.2012.376.
8. [平成 25 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. 査読有り
DOI: 10.1074/jbc.M111.286138.
9. Maruyama T*, Yoshimura Y: Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis.

Front Biosci. 2012; 4: 2854-2863. 査読有り

<http://www.bioscience.org/2012/V4e/af/589/fulltext.htm>

10. Yuhki M, Kajitani T, Mizuno T, Aoki Y, **Maruyama T**: Establishment of an immortalized human endometrial stromal cell line with functional responses to ovarian stimuli. **Reprod Biol Endocrinol.** 2011; 9: 104. 査読有り
DOI: 10.1186/1477-7827-9-104.

○和文論文

1. [平成24年度学術奨励賞受賞 宮崎 薫, **丸山哲夫**, **升田博隆**, 小田英之, 内田明花, **内田 浩**, **吉村泰典**: ヒト子宮内膜再構成システムを用いた *in vivo* 幹細胞アッセイの開発と内膜幹細胞の同定. **日本生殖内分泌雑誌** 2013; 18: 21-25. 査読有り
http://www.seishoku.org/13_18kan/9-frontier1.pdf

[学会発表](計 21 件)

○国際学会

1. [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.
2. [Society of Reproductive Biologists and Technologists (SRBT) BASIC SCIENCE AWARD] Kaoru Miyazaki, **Tetsuo Maruyama**, **Hiroataka 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.
3. [招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Differential management of patients with explained and unexplained recurrent pregnancy loss. The 13th Korea-Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology. September 27, 2013, Seoul, Korea.
4. [招請講演] **Tetsuo Maruyama**: Human endometrial stem cells; implications for endometrial physiology and pathology. The 99th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology (KSOG). September 27, 2013, Seoul, Korea.
5. [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. 23th International Conference of Russian Association of Human Reproduction (RAHR). September 4-7, 2013, Volgograd,

Russia.

6. [25 SGI President's Presenter Awards] Kaoru Miyazaki, **Tetsuo Maruyama**, **Hiroataka 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.
7. [招請講演] **Tetsuo Maruyama**, Masanori Ono, Takashi Kajitani, **Hiroshi Uchida**, Hideyuki Oda, Sayaka Uchida, Kaoru Miyazaki, Toru Arase, Takashi Nagashima, **Hiroataka Masuda**, Hideyuki Okano, Yumi Matsuzaki, **Yasunori Yoshimura**: Isolation and characterization of human myometrial stem/progenitor cells: implications for pregnancy-induced myometrial remodeling. 63rd The Korean Society for Reproductive for Reproductive Medicine Meeting(KSRM). December 1, 2012, Seoul, Korea.
8. [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.
9. **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.
10. [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.
11. Masanori Ono, **Tetsuo Maruyama**, Takashi Kajitani, **Hiroshi Uchida**, Hideyuki Oda, Sayaka Uchida, Toru Arase, **Akiko Yamasaki**, Takashi Nagashima, **Hiroataka Masuda**, **Yasunori Yoshimura**: Contribution of myometrial stem/progenitor cells to pregnancy-induced uterine remodelling. 2nd World Congress on Reproductive Biology(WCRB). October 9-12, 2011, Cairns, Australia.
12. [招請セミナー] **Tetsuo Maruyama**: Human uterine stem/progenitor cells: implications for uterine physiology and pathology. Monash Health Translation Precinct (MHTP). Seminars 2011. October 6, 2011, Melbourne, Australia

13. [シンポジウム] **Tetsuo Maruyama**: Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. 22nd Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology(AOCOG). September 23-27, 2011, Taipei, Taiwan

○国内学会

- [教育講演] **丸山哲夫**: 幹細胞から見た子宮内膜症の発生・病態メカニズムと治療戦略. 第35回日本エンドメトリオーシス学会(鹿児島県鹿児島市・城山観光ホテル) 2014年1月25-26日
- [日本エンドメトリオーシス学会演題発表賞(基礎部門)] 小田英之, **丸山哲夫**, **山崎彰子**, 宮崎 薫, 荒瀬 透, **内田 浩**, **升田博隆**, **吉村泰典**: 希少部位子宮内膜症発生モデルマウスの開発の試み. 第35回日本エンドメトリオーシス学会(鹿児島県鹿児島市・城山観光ホテル) 2014年1月25-26日
- [ワークショップ] **丸山哲夫**: ベンチサイドから: ヒト子宮幹細胞研究のこれまでと未来予想図. 第126回関東連合産科婦人科学会(静岡県浜松市・アクトシティ浜松) 2013年10月26-27日
- [若手研究奨励賞(YIA)] 宮崎 薫, **丸山哲夫**, **升田博隆**, **内田 浩**, **吉村泰典**: 脱細胞化マトリックスを用いた子宮の再構築. 第86回日本内分泌学会(宮城県仙台市・仙台国際センター) 2013年4月25-27日
- [平成24年度学術奨励賞] 宮崎 薫, **丸山哲夫**, **升田博隆**, 小田英之, 内田明花, **内田 浩**, **吉村泰典**: ヒト子宮内膜再構成システムを用いた *in vivo* 幹細胞アッセイの開発と内膜幹細胞の同定. 第17回日本生殖内分泌学会(東京都千代田区・サピアタワー) 2012年12月8日
- [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
- [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
- [招請セミナー] **丸山哲夫**: ヒト子宮幹細胞と臨床医学へのトランスレーション-子宮再生・再建医療への挑戦-. 熊本大学授業科目: 名医に学ぶセミナー(熊本県熊本市・熊本大学) 2012年2月1日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 2 件)

名称: 平滑筋幹細胞の単離方法
発明者: **丸山哲夫**、小野政徳
権利者: 学校法人慶應義塾
種類: 特許権(米国)
番号: 12/937,305
出願年月日: 2009年4月13日
国内外の別: 外国

名称: 平滑筋幹細胞の単離方法
発明者: **丸山哲夫**、小野政徳
権利者: 学校法人慶應義塾
種類: 特許権(中国)
番号: 200980121912.1
出願年月日: 2009年4月13日
国内外の別: 外国

取得状況(計 1 件)

名称: 動物モデルとその作成方法
発明者: **丸山哲夫**、**升田博隆**、**吉村泰典**、岡野栄之、岡野ジェイムス洋尚、松崎有美
権利者: 学校法人慶應義塾、公益財団法人実験動物中央研究所
種類: 特許権(日本)
番号: 特許 5288395号
取得年月日: 2013年6月14日
国内外の別: 国内

[その他]

- テレビ東京「話題の医学: ヒト子宮内膜の再生と幹細胞」2012年12月30日午前5~5時15分放映
- 毎日新聞「部分切除の子宮再生」2014年3月6日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 泰典 (YOSHIMURA, Yasunori)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号: 10129736

(2) 研究分担者

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

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

山崎 彰子 (YAMASAKI, Akiko)
慶應義塾大学・医学部・研究員
(平成23年4月1日~平成24年3月31日)
研究者番号: 60528777

升田 博隆 (MASUDA, Hirotaka)
慶應義塾大学・医学部・助教
(平成24年11月1日~平成25年3月31日)
研究者番号: 80317198