

卵胞発育の解明と、卵巢ホルモン対象臓器である子宮内膜・子宮内膜症・骨への応用

Elucidation of follicle development and its application to endometrium, endometriosis, and bone, which are ovarian hormone target organs

山梨大学大学院総合研究部 医学域臨床医学系 産婦人科学教室 教授 吉野 修

要 約

本研究では、排卵、月経、着床といった生理的現象における炎症の役割に焦点を当て、IL-1などの炎症性ケミカルメディエーターがこれらのプロセスにおいて中心的な役割を果たしていることを明らかにしました。そして生理的な状態では炎症が適切に制御されていること、その制御からの逸脱が月経困難症、子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症候群などの病理的状态へとつながることを探求しました。特に、生理的・病理的状态において炎症応答の調節においてp38MAPKシグナル経路が重要であり、同シグナルの制御に卵巢からのプロゲステロン分泌と副交感神経系の刺激が重要な調節機構であることを明らかにしました。また、女性アスリートの骨量維持に関する研究や、子宮内膜症ケアセンターの開設など、臨床への応用にも焦点を当てました。このような統合的ケアアプローチを通じて、女性のQOL向上を目指しています。特に、本稿では大きく1) 基礎研究、2) 臨床研究に大別し、1) 基礎的研究として、子宮内膜および子宮内膜症におけるp38MAPKやマクロファージの役割、および卵巢における女性ホルモン産生メカニズムにおけるBMPサイトカインの役割を示し、2) 臨床的研究として各種functional MRIを用いた研究について概説させていただきます。

1) 基礎研究

私が研究を始めたころ、産婦人科領域では排卵や月経、着床、陣痛発来といった生理的現象が「炎症」というキーワードで説明できること、それを担う物質がIL-1などの炎症性ケミカルメディエーターであるということを東京大学産婦人科教室の武谷雄二教授（当時）、大須賀 穰先生（現東京大学教授）にご教示・ご指導をいただいた。そして生理的な状態では炎症はよく制御されており、その制御からの逸脱が月経困難症、子宮内膜症や早産といった病理的状态になるというアイデアのもと、基礎的な知見の集積を進める一方で、私も一臨床医であることから、病理的状态に陥った炎症状態を如何にコントロールするかについての研究を遂行してきた。そして私は炎症のシグナル伝達にはp38MAPK（以下p38）シグナルが最も重要であり、p38シグナルを制御する手立てとして、卵巢から分泌されるプロゲステロンや副交感神経系刺激が重要である、との結論に至っている。以下に産婦人科関連臓器におけるp38の制御を、また卵巢におけるプロゲステロンを含めたホル

モン産生について、データを提示させていただく。尚、以下すべての基礎研究は所属施設の倫理委員会の承認の下に実施した。

① 子宮内膜および子宮内膜症におけるp38MAPK

子宮内膜は卵巢から分泌されるエストロゲンにより増殖し、プロゲステロン（P4）により成熟化する。そして、着床時、および月経時にはIL-6、IL-8、COX-2が重要な役目を果たすこと、そしてその過剰状態が月経困難症につながる事が知られている。私はp38がこれらケミカルメディエーター発現に重要であり、P4刺激による子宮内膜の脱落膜化過程でcAMPがProtein kinase-A（PK-A）を活性化することでp38を抑制し、月経困難症の治療になり得ることを示した¹（図1）。そして、この概念は子宮内膜症でも当てはまり、子宮内膜症ではp38が活性化しており、p38 inhibitor²や、cAMPを上昇させるリラキシン³が子宮内膜症の治療薬になることを示した。またp38はマクロファージ（以下Mφ）の炎症性サイトカイン産生にも関わることを示した。具体的には、我々は喫煙者では子宮内膜症の発生率が少ないこと

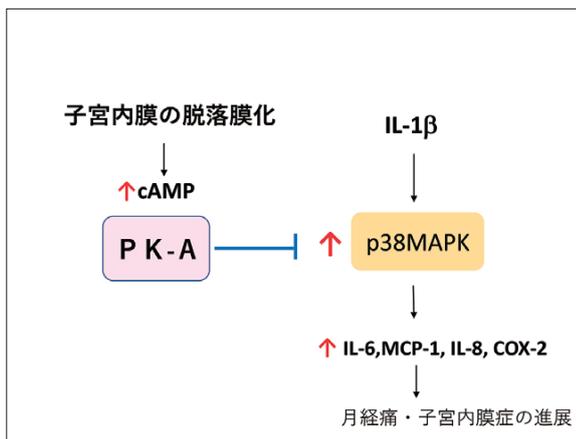


図1 正所性・異所性子宮内膜の炎症制御

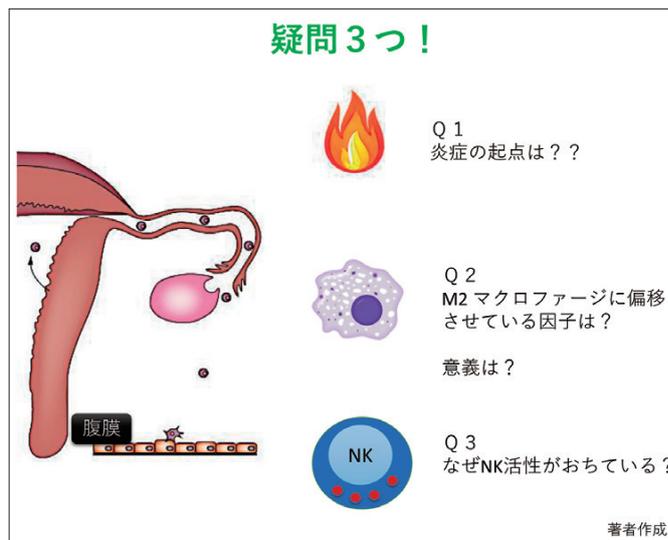


図3 子宮内膜症における疑問点

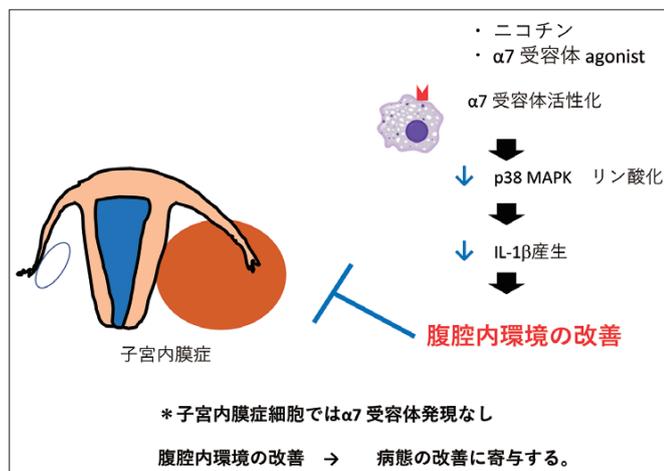


図2 腹腔内環境改善メカニズム

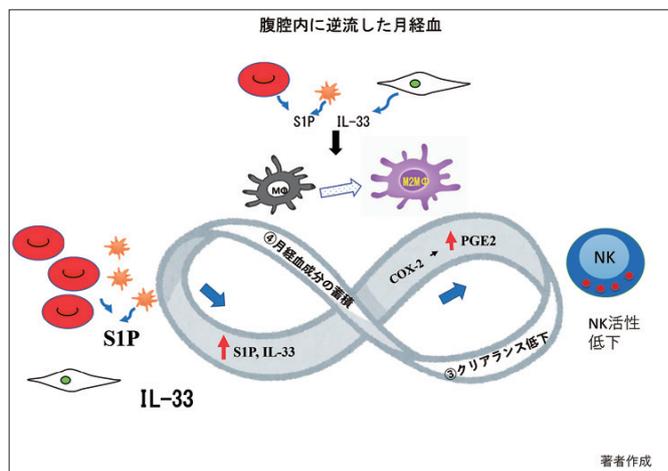


図4 子宮内膜症の病態における悪循環

を参考に、喫煙、つまりニコチン刺激や $\alpha 7$ 受容体作動薬によるニコチン性アセチルコリン受容体活性化が腹腔内 M ϕ における p38 を抑制することで、抗炎症に作用することを示した⁴ (図2)。アセチルコリンは副交感神経系のトランスミッターであり、自律神経である副交感神経を刺激することが、炎症低下を介して子宮内膜症に作用するという仮説を提唱できる。実際、子宮内膜症マウスモデルにおいて交感神経系、副交感神経の活性化は病態をそれぞれ増悪、改善する。そして今後は抗不安ということが自律神経の観点から子宮内膜症の治療に重要であることが明らかになった⁴。

② 子宮内膜症における M ϕ の役割について

炎症性疾患である子宮内膜症の理解が及んでいない所として、Q1. 炎症の起点はどこか、Q2. 子宮内膜症患者の腹腔内の NK 細胞活性が低下している原因は何か。Q3. 子宮内膜症患者の腹腔内には M ϕ のうち、M2M ϕ が多いがその意義はなにか? とい

う3点が挙げられる (図3)。これらについての検討を体系立てて検討を行ってきた。子宮内膜症のリスク因子として、経血量が多いことや月経時の子宮収縮が強いことが言われており、すなわち腹腔内に卵管を介して月経血が逆流することが、子宮内膜症の発症に寄与することが想定される。実際月経血中に含まれる子宮内膜由来の IL-33 や血液成分由来の脂質 SIP が M ϕ に働きかけて、炎症性サイトカインや COX-2 の発現および M2M ϕ に誘導することを示した^{5,6}、そして COX-2 により産生される prostaglandin-E2 (PG-E2) が子宮内膜症患者の腹腔内で高濃度に存在し、そして PG-E2 が NK 細胞活性を低下させることを明らかにした⁷。それでは、腹腔内の M2M ϕ が子宮内膜症の病態に関わるかを検討するため、任意の時期に M2M ϕ を除去することができる CD206DTR マウスを用いて検討を行ったところ、M2M ϕ は血管新生因子 VEGF を子宮内膜症様細胞から分泌させることで血管新生を促進し、病変増悪

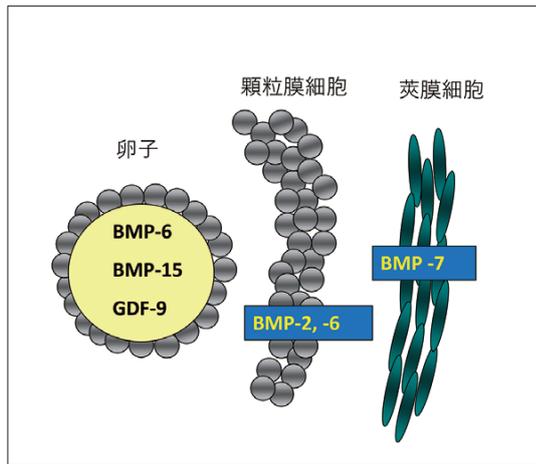


図5 ヒト卵巣におけるBMPサイトカインの発現

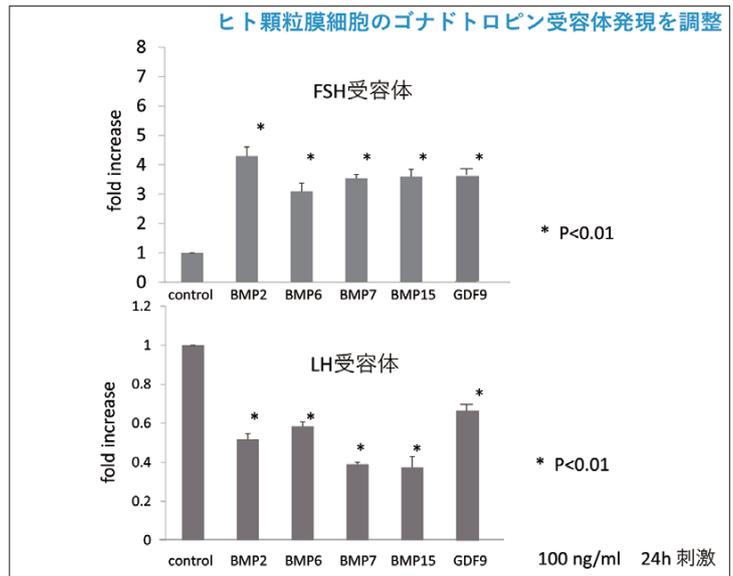


図6 BMPサイトカインの共通作用

に働きかけることを明らかにした⁸。M2M φは抗炎症性や、alternative (代償性) のM φとして認識されている。このマウス実験を行う前は、抗炎症性の作用をもつM2M φを子宮内膜症モデルから除去することで、さらに炎症が助長され、子宮内膜症様病巣が増大するのでは、という予想を立てていたが、結果はM2M φを除去することで病巣は縮小した。そして、我々は子宮内膜症様病変にあるM2M φは、TGF-βを産生することで血管新生因子VEGFを子宮内膜症病巣から産生させること示した⁸。

これらのことから図4の構図がみえてきた。すなわち、腹腔内への逆流経血量が多いと月経血に含まれる成分、IL-33およびS1PにM φが反応し、M2M φに偏移しつつ炎症性サイトカイン、PG-E2が増加する。PG-E2はNK活性を低下させることから、結果的に逆流経血を腹腔から除去できずさらにM2M φ偏位に傾く、いわゆる負のサイクルが子宮内膜症の病態だと考えた。そしてこの負のサイクルを断つためには低用量エストロゲン-プロゲステン製剤 (low dose estrogen progestin: 以下LEP) といったプロゲステン作用による経血量を減らすこと、またNSAIDsによるCOX-2の発現低下が子宮内膜症の進展予防につながることを提唱したい。

③ 卵巣に関する研究

上述したホルモンは卵巣から主に産生される。そこで卵胞からのエストロゲン、プロゲステロン (P4) 産生の制御に関わる因子として、BMPサイトカインの卵巣での作用を明らかにした (図5)。卵巣には種々のBMPサイトカインがあり、これらの共通作用とし

て、ヒト卵巣顆粒膜細胞に働きかけてFSH受容体を誘導し、一方でLH受容体を低下させることを見出した⁹ (図6)。すなわち、BMPサイトカインの共通の作用として、FSH受容体誘導作用により卵巣顆粒膜細胞からエストロゲン産生を上昇させる一方で、LH受容体を抑制することでP4産生を減少させる黄体抑制因子であることを示した (図6)。つまり、BMPサイトカインは早期の黄体化を抑制しつつ、FSH受容体発現を促進することで適切な卵胞発育を促進する因子であることを示した。一方で、排卵すると顆粒膜細胞は黄体化することでP4の産生を増加させる。子宮内膜の項で記したように、P4は子宮内膜に作用して着床に適した環境である前脱落膜化状態を誘導する。その際、黄体化抑制因子であるBMPサイトカイン群はその作用を減弱する必要がある。我々は、排卵刺激を想定したhCG刺激により、ヒト卵巣顆粒膜細胞からBAMBI (BMP and activin membrane-bound inhibitor) という、BMPサイトカインの阻害に作用する物質が産生されることを見出した¹⁰。つまり卵胞は排卵後には黄体化抑制因子であるBMPサイトカインが卵巣では作用しにくい状態に導くことを明らかにした。BMPサイトカインは卵胞発育に寄与し、卵胞成熟の抑制させることが明らかになり、今後不妊治療においてゴナドトロピンの効果を増強させるために有用な因子であることを示した。また、近年血中AMH濃度は卵巣卵胞数を正確に反映するマーカーとして、臨床で多く用いられているが、BMPサイトカインがAMHを誘導することを見出した¹¹ (図7)。

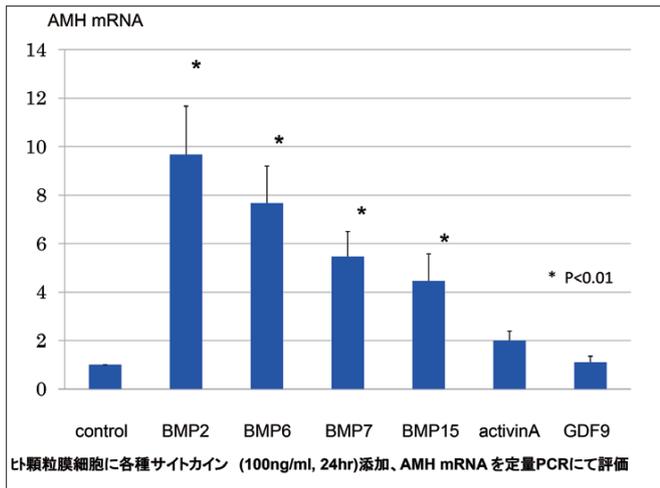


図7 AMHはBMPサイトカインにより制御を受ける

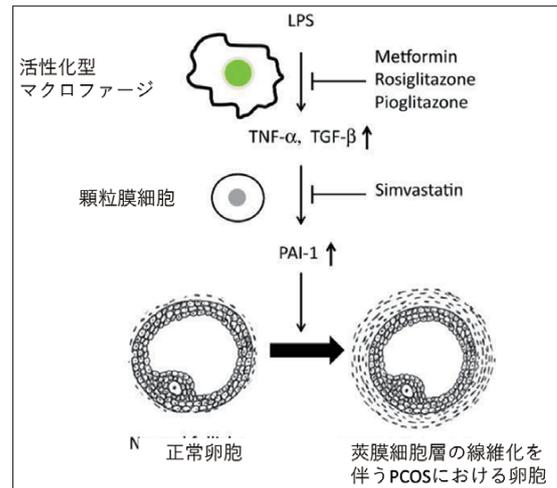


図8 PCOSの病態と治療薬（候補）の関係

BMPの各論的な作用として、卵子からのみ産生されるBMP-15は排卵時に卵胞一細胞膜細胞の膨化作用をしめすこと¹²や、莖膜細胞に発現するBMP-7は内皮細胞のtube formationを促進し、血管を卵胞周囲に誘導することなどを明らかにした¹³。

他にも卵巣生理学に関する検討として、任意の時期に特定の細胞を除去できるDTRマウスの実験系を用い、卵胞発育にMIMφが重要であること¹⁴、そして、排卵した卵胞は黄体に変化するが、その際、micro RNA産生に関わるDICERが重要な役割を果たすこと¹⁵を示してきた。一方で病的な疾患である多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に関する知見も検討を進め、同病態には線維化に関連するPAI-1が関与することが知られているが、Mφから産生されるTNF-αおよびTGF-βが相乗効果的にp38を活性化することで顆粒膜細胞におけるPAI-1発現に寄与すること、そしてPCOSに対する治療薬となり得る候補薬は種々あり、作用点がMφに作用する薬(経口血糖降下剤: metformin, rosiglitazone, pioglitazone)と顆粒膜細胞に作用する薬(スタチン: simvastatin)にわかれることを発表した¹⁶(図8)。TGF-βは前述の子宮内膜症の研究でもM2Mφから産生されることから、組織のリモデリングの過程等でMφから産生されるTGF-βは種々の病態形成にも関与することが想定された。また、莖膜細胞におけるオートファジーの抑制がPAI-1発現上昇に寄与し、PCOSとオートファジーの関与¹⁷を初めて明らかにした。

2) 臨床研究

以下に記載する臨床研究は所属施設の倫理委員会の承認の下に実施した。

① 女性アスリート研究

近年、日本人女性アスリートの活躍は目覚ましいが、彼女たちの競技人生を支えるために骨量の維持は重要である。これまでは、女性アスリートに対して無月経になるぐらい(視床下部性無月経)に激しいトレーニングを行うべきである、といった間違っただ指導が存在していた。我々はアスリートの骨折のリスク因子として若年時の低エストロゲン状態を指摘し、10代における無月経の改善が重要であることを提言し、無月経のアスリートに対してはエストロゲン補充療法が骨量増加に寄与することを示してきた¹⁸⁻²¹。

② 子宮内膜症ケアセンターの開設

近年、臨床の現場において、患者QOLを医療の中心に据え、QOLを可視化する目的で、健康関連QOLが治療効果判定に用いられている。我々は、ホルモン製剤であるLEPの服用が月経困難症で苦しむ女性のQOL向上に寄与すること、とくにLEP製剤は患者の精神的QOLスコアを改善することを見出した^{22, 23}。これらQOLの見える化指標の研究に加え、これまで基礎研究で得た子宮内膜症に関する知見を積極的に外来に応用している。すなわち、炎症性疾患である子宮内膜症の治療戦略として、①脱落膜化を誘導するプロゲステロン ②副交感神経系刺激であること

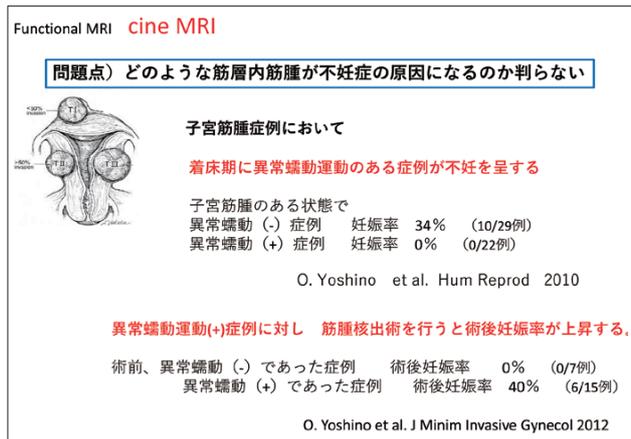


図9 cine-MRIによる子宮筋腫研究

を研究で明らかにしてきた。①に関しては、長期間のLEP療法、プロゲスチン療法の推進が必要であり、②に関しては不安を取り除くような医療体系が必要であると考えた。具体的には子宮内膜症患者の不安を取り除き、患者エンパワーメントを高めることを目的として、ナラティブアプローチの実践を、そして2023年には子宮内膜症のワンストップセンター化のために、麻酔科（痛みケア）、精神科、泌尿器科、消化器外科・内科、呼吸器外科・内科そしてリハビリテーション科を含めた子宮内膜症ケアセンターを山梨大学付属病院に開設した。

③ cine-MRIの研究

これまで、月経困難症研究の観点から子宮収縮を研究してきた。そして、cine MRI（動画MRI）による検討により、子宮収縮には月経周期内で変化があることが知られている。月経期には子宮筋層全体が子宮底部から子宮頸部方向に運動することで、月経血を子宮内腔より排出する作用があると考えられている。排卵期は子宮内膜直下の筋層が子宮頸部から底部に向かって運動することで、精子を汲み上げる働きをしていることが考えられている。また、一方で着床期には、子宮内膜の蠕動様運動は殆ど見られなくなる。これら子宮内膜の蠕動様運動は女性ホルモンにより制御されており、エストロゲンは運動亢進を、プロゲステロンは運動抑制に寄与することが知られている²⁴。

子宮筋腫、特に筋層内子宮筋腫が不妊症に与える影響はよく分かっておらず、また不妊症の観点からは、その取扱いに苦慮することが多い。我々は子宮筋腫により誘導される子宮内膜の異常蠕動様運動に

着目し、これらが不妊症患者に対し悪影響を与えているかを検討した。MRI検査を着床期に行ったところ、51例中22例（43.1%）と半数以下の症例で、本来は子宮内膜に蠕動様運動を認めない時期に異常運動を認めた。さらに、MRI検査後に前方視的に妊娠について調査を行ったところ、蠕動様運動を高頻度に認めた22例中に妊娠症例を認めなかった（0%）のに対し、低頻度群では29例中10例（34%）に妊娠を認めた（図9）。低頻度群と高頻度群を比較したところ、子宮筋腫の個数、最大径、内腔の変形を来している患者の割合に差がなかった²⁵。

また、初回MRIにて異常蠕動様運動を示し、不妊治療を継続している症例（N=15）に子宮筋腫核出術を行ったところ、術後に全例で蠕動様運動回数は減少し、15例中6例に妊娠を認めた。一方、初回MRIで異常蠕動様運動を認めなかったものの、妊娠に至らなかった11症例に筋腫核出術を行った。興味深いことに、術後MRIでは術前と同様に子宮内膜の異常蠕動様運動を認めなかったものの、その後の妊娠症例を認めなかった²⁶（図9）。仮説の域をでないが、このような初回MRIにて異常蠕動様運動を認めていない症例では、子宮筋腫の存在が不妊症の原因になっておらず、筋腫核出術が不妊症の改善には繋がらなかったのかもしれない。上述したようにエストロゲンは子宮内膜の蠕動様運動を亢進させる作用がある。子宮筋腫にはエストロゲン産生に重要な酵素であるアロマターゼが発現していることから、子宮筋腫によっては局所のエストロゲン濃度が亢進することで、蠕動様運動を誘導しているのかもしれない。

④ その他functional MRI研究

産婦人科診療の拡充のために、functional MRIを取り入れることは重要である。子宮筋腫が不妊を引き起こすメカニズムとして、子宮における異常蠕動様運動、子宮内膜における炎症惹起、子宮血流分布異常が想定される。蠕動様運動に関しての詳細は4③の項目で記載させていただいた。子宮内膜における炎症評価法としては、T2緩和時間（T2-relaxation time）評価を用いた。子宮筋腫核出により、着床期子宮内膜のT2緩和時間が短縮すること、つまり子宮内膜の炎症が低下することをMRIで評価できることを示した²⁷（図10）。また、子宮の血流分布評価には、arterial spin labeling（ASL）法を導入した。総腸骨動脈部分の血流に反転パルスを加えることで血液に

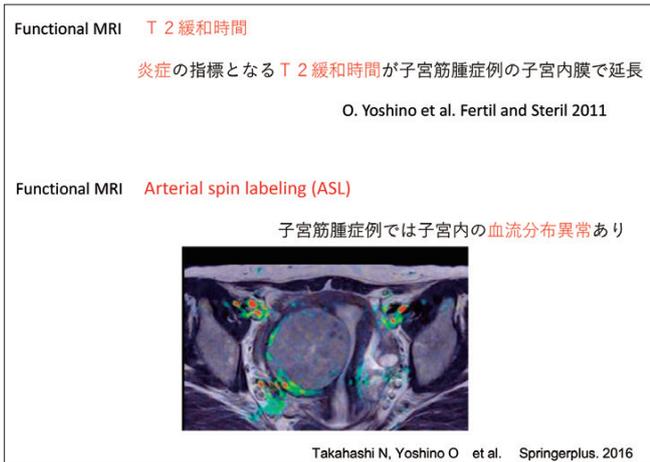


図10 Functional MRIによる子宮筋腫評価

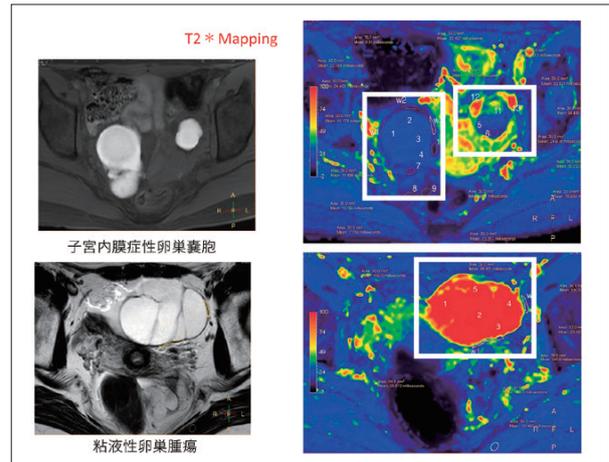


図11 各種卵巢腫瘍のT2*heat map

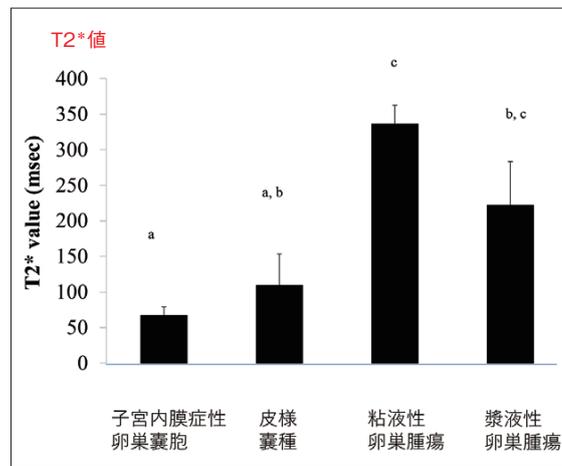


図12 各種卵巢腫瘍のT2*値

ラベリングを行い、血液分布では下流に位置する子宮血流分布評価を行った。同法は通常の造影剤と異なり、短時間で血液のラベリングが消失するため、繰り返し評価を行うことができる。そしてROI (Region of Interest) を設定することで、任意の部分の血流を数値化することができる (図10)。ASL法評価により、子宮筋腫周辺の子宮筋層部分のASL信号値は子宮筋腫の存在しない筋層部位に比して4.9倍高いことを示した。また、子宮筋腫などの治療に使用されるGnRHアナログの長期投与はエストロゲン低下をきたし、子宮における血流を低下させることが想定されている。4名の子宮筋腫症例に対してGnRHアナログ投与3か月の前後でのASL信号評価を行ったところ、平均で信号が39%に低下することが明らかになった²⁸。

子宮内膜症病巣をMRIで描出する方法を見出すことを目的として、子宮内膜症病巣は病態として出血

があることを利用し、ヘモジデリンを強調するT2*方法を骨盤MRIに適応した²⁹。通常のMRI検査法では子宮内膜症性卵巢嚢胞は粘液性卵巢腫瘍との鑑別が難しいことがある。我々はT2*のheat mapを描出することで子宮内膜症性卵巢嚢胞はheat mapで青色調に、一方で粘液性卵巢腫瘍は赤色調に描出されることを示し (図11)、数値化による鑑別が可能であることを明らかにした³⁰ (図12)。

謝辞

以上、これまで行ってきた基礎研究そして、臨床研究を紹介させていただきました。そして、これら私の一連の研究業績に関してご評価いただき、荣誉ある神澤医学賞を受賞させていただくことができました。

基礎研究をつづけたことで、各疾患の病態におけるエッセンスを自分なりに解釈できたことは、臨床

医としてとても大切なことであり、研究で得た知見を礎に山梨大学附属病院において子宮内膜症ケアセンター開設に繋げることができました。また2023年から研究室を主宰することとなり、若手の医師・学生たちと研究する機会をいただきました。これまで私は、東京大学産婦人科研究室在籍時には武谷雄二先生、大須賀穰先生から「研究は臨床マインドを、臨床は研究マインドをもって」というお言葉を、そして富山大学産婦人科教室在籍時には齊藤 滋先生から「良い臨床医になるために基礎研究を行う」というお言葉をいただいて参りました。これからは、若手の医師・学生達にもこれらの珠玉の言葉たちを体感していただけるような研究・臨床・教育を一緒に展開していきたいです。

今回記した研究は、これまで多くの共同研究者の皆様のご指導、ご尽力で成り立っております。また家族の協力も大きかったです。この場をお借りして共同研究者の皆様、家族、そして（公財）神澤医学研究振興財団の皆様に御礼申し上げます。

参考文献

1. Yoshino, O.; Osuga, Y.; Hirota, Y et al. Endometrial Stromal Cells Undergoing Decidualization Down-Regulate Their Properties to Produce Proinflammatory Cytokines in Response to Interleukin-1 β via Reduced P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphorylation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003, 88, doi:10.1210/jc.2002-021788.
2. Yoshino, O.; Osuga, Y.; Koga, K. et al. FR 167653, a P38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitor, Suppresses the Development of Endometriosis in a Murine Model. *J Reprod Immunol* 2006, 72, doi:10.1016/j.jri.2005.02.004.
3. Yoshino, O.; Ono, Y.; Honda M. et al. Relaxin-2 May Suppress Endometriosis by Reducing Fibrosis, Scar Formation, and Inflammation. *Biomedicines* 2020, 8, doi:10.3390/biomedicines8110467.
4. Yamada-Nomoto, K.; Yoshino, O.; Akiyama, I.; et al. Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor (NACHR) Agonist Inhibits the Development of Endometriosis by Regulating Inflammation. *Am J Reprod Immunol* 2016, 76, 491–498, doi:10.1111/aji.12592.
5. Ono, Y.; Yoshino, O.; Hiraoka, T.; et al. IL-33 Exacerbates Endometriotic Lesions via Polarizing Peritoneal Macrophages to M2 Subtype. *Reproductive Sciences* 2020, 27, 869–876, doi:10.1007/s43032-019-00090-9.
6. Yoshino, O.; Yamada-Nomoto, K.; Kano, K.; et al. Sphingosine 1 Phosphate (S1P) Increased IL-6 Expression and Cell Growth in Endometriotic Cells. *Reproductive Sciences* 2019, 26, doi:10.1177/1933719119828112.
7. Ono, Y.; Kawakita, T.; Yoshino, O.; et al. Sphingosine 1-Phosphate (S1P) in the Peritoneal Fluid Skews M2 Macrophage and Contributes to the Development of Endometriosis. *Biomedicines* 2021, 9, doi:10.3390/biomedicines9111519.
8. Ono, Y.; Yoshino, O.; Hiraoka, T.; et al. CD206+ Macrophage Is an Accelerator of Endometriotic-like Lesion via Promoting Angiogenesis in the Endometriosis Mouse Model. *Sci Rep* 2021, 11, doi:10.1038/s41598-020-79578-3.
9. Ogura-Nose, S.; Yoshino, O.; Osuga, Y.; et al. Anti-Mullerian Hormone (AMH) Is Induced by Bone Morphogenetic Protein (BMP) Cytokines in Human Granulosa Cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012, 164, 44–47, doi:10.1016/j.ejogrb.2012.05.017.
10. Shi, J.; Yoshino, O.; Osuga, Y.; et al. Bone Morphogenetic Protein-2 (BMP-2) Increases Gene Expression of FSH Receptor and Aromatase and Decreases Gene Expression of LH Receptor and StAR in Human Granulosa Cells. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65, 421–427, doi:10.1111/J.1600-0897.2010.00917.X.
11. Yoshino, O.; Shi, J.; Osuga, Y.; et al. The Function of Bone Morphogenetic Proteins in the Human Ovary. *Reprod Med Biol* 2011, 10, 1–7, doi:10.1007/S12522-010-0072-3.
12. Yoshino, O.; McMahon, H.E.; Sharma, S.; Shimasaki, S. A Unique Preovulatory Expression Pattern Plays a Key Role in the Physiological Functions of BMP-15 in the Mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103, doi:10.1073/pnas.0600507103.
13. Akiyama, I.; Yoshino, O.; Osuga, Y.; et al. Bone Morphogenetic Protein 7 Increased Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-a Expression in Human Granulosa Cells and VEGF Receptor Expression in Endothelial Cells. *Reprod Sci* 2014, 21, 477–482, doi:10.1177/1933719113503411.
14. Ono, Y.; Nagai, M.; Yoshino, O.; et al. CD11c+ M1-like Macrophages (M Φ s) but Not CD206+ M2-like M Φ Are Involved in Folliculogenesis in Mice Ovary. *Sci Rep* 2018, 8, 8171, doi:10.1038/s41598-018-25837-3.
15. Otsuka, M.; Zheng, M.; Hayashi, M.; Lee, J.-D.; Yoshino, O.; Lin, S.; Han, J. Impaired MicroRNA Processing Causes Corpus Luteum Insufficiency and Infertility in Mice (Journal of Clinical Investigation (2008) 118, (1944-1954) DOI: 10.1177/JCI33680). *Journal of Clinical Investigation* 2008, 118, doi:10.1172/JCI33680E1.
16. Yamada-Nomoto, K.; Yoshino, O.; Akiyama, I.; et al. PAI-1 in Granulosa Cells Is Suppressed Directly by Statin and Indirectly by Suppressing TGF- β and TNF- α in Mononuclear Cells by Insulin-Sensitizing Drugs. *American Journal of Reproductive Immunology* 2017, 78, doi:10.1111/aji.12669.
17. Kobayashi, M.; Yoshino, O.; Nakashima, A.; et al. Inhibition of Autophagy in Theca Cells Induces CYP17A1 and PAI-1 Expression via ROS/P38 and JNK Signalling during the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2020, 508, doi:10.1016/J.MCE.2020.110792.

18. Nose-Ogura, S.; Yoshino, O.; Dohi, M.; et al. Low Bone Mineral Density in Elite Female Athletes with a History of Secondary Amenorrhea in Their Teens. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2020, *30*, 245-250, doi:10.1097/JSM.0000000000000571.
19. Nose-Ogura, S.; Yoshino, O.; Dohi, M.; et al. Risk Factors of Stress Fractures Due to the Female Athlete Triad: Differences in Teens and Twenties. *Scand J Med Sci Sports* 2019, *29*, 1501–1510, doi:10.1111/sms.13464.
20. Nose-Ogura, S.; Yoshino, O.; Kanatani, M.; et al. Effect of Transdermal Estradiol Therapy on Bone Mineral Density of Amenorrheic Female Athletes. *Scand J Med Sci Sports* 2020, *30*, 1379–1386, doi:10.1111/SMS.13679.
21. Nose-Ogura, S.; Yoshino, O.; Kinoshita, S.; et al. Differences of Bone Mineral Density by Characteristics of Sports in Amenorrheic Athletes. *Int J Sports Med* 2024, *45*, doi:10.1055/A-2161-5668.
22. Yoshino, O.; Takahashi, N.; Suzukamo, Y. Menstrual Symptoms, Health-Related Quality of Life, and Work Productivity in Japanese Women with Dysmenorrhea Receiving Different Treatments: Prospective Observational Study. *Adv Ther* 2022, *39*, 2562–2577, doi:10.1007/s12325-022-02118-0.
23. Yoshino, O.; Suzukamo, Y.; Yoshihara, K.; et al. Quality of Life in Japanese Patients with Dysmenorrhea or Endometriosis-Associated Pelvic Pain Treated with Extended Regimen Ethinylestradiol/Drospirenone in a Real-World Setting: A Prospective Observational Study. *Adv Ther* 2022, *39*, 5087–5104, doi:10.1007/s12325-022-02301-3.
24. Mueller, A.; Siemer, J.; Schreiner, S.; et al. Role of Estrogen and Progesterone in the Regulation of Uterine Peristalsis: Results from Perfused Non-Pregnant Swine Uteri. *Hum Reprod* 2006, *21*, 1863–1868, doi:10.1093/HUMREP/DEL056.
25. Yoshino, O.; Hayashi, T.; Osuga, Y.; et al. Decreased Pregnancy Rate Is Linked to Abnormal Uterine Peristalsis Caused by Intramural Fibroids. *Human Reproduction* 2010, *25*, doi:10.1093/humrep/deq222.
26. Yoshino, O.; Nishii, O.; Osuga, Y.; et al. Myomectomy Decreases Abnormal Uterine Peristalsis and Increases Pregnancy Rate. *J Minim Invasive Gynecol* 2012, *19*, doi:10.1016/j.jmig.2011.09.010.
27. Yoshino, O.; Hori, M.; Osuga, Y.; et al. Myomectomy Reduces Endometrial T2 Relaxation Times. *Fertil Steril* 2011, *95*, doi:10.1016/j.fertnstert.2011.01.032.
28. Takahashi, N.; Yoshino, O.; Hiraike, O.; et al. The Assessment of Myometrium Perfusion in Patients with Uterine Fibroid by Arterial Spin Labeling MRI. *Springerplus* 2016, *5*, doi:10.1186/s40064-016-3596-0.
29. Takahashi, N.; Yoshino, O.; Maeda, E.; et al. Usefulness of T2 Star-Weighted Imaging in Ovarian Cysts and Tumors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2016, *42*, doi:10.1111/jog.13056.
30. Takahashi, N.; Yoshino, O.; Hayashida, E.; et al. Quantitative Analysis of Ovarian Cysts and Tumors by Using T2 Star Mapping. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2020, *46*, doi:10.1111/jog.14157.

Abstract

This study focused on the role of inflammation in physiological phenomena such as ovulation, menstruation, and implantation, and demonstrated that inflammatory chemical mediators such as IL-1 play a central role in these processes. We have explored how inflammation is appropriately regulated in physiological conditions and how deviations from that regulation lead to pathological conditions such as dysmenorrhea, endometriosis, and polycystic ovary syndrome. In particular, we proved that the p38MAPK signaling pathway is important in the regulation of inflammatory responses in physiological and pathological conditions, and that progesterone secretion from the ovaries and stimulation of the parasympathetic nervous system are key regulatory mechanisms in the control of this signaling. We also focused on clinical applications, including research on bone mass maintenance in female athletes, and the establishment of the endometriosis care center in University of Yamanashi. Through this integrated care approach, we aim to improve women's quality of life. This review paper is broadly divided into basic research and clinical research. In detail, as basic research I present the data about the role of p38MAPK and macrophages in endometrium and endometriosis, and the role of BMP cytokines in the mechanism of female hormone production in the ovary. As clinical research, I present the data of various functional MRI.