

## ホルモン依存性子宮関連疾患に関する研究の新たな展開

### － ヒト子宮における幹細胞の意義と役割 －

慶應義塾大学医学部産婦人科学 専任講師 丸山 哲夫

#### 【はじめに】

ヒト子宮は、子宮内膜と子宮平滑筋より主に構成されている。いずれの組織も、エストロゲンとプロゲステロンの標的組織であり、これらの性ステロイドホルモンに反応して、様々な構造的機能的変化を呈する。子宮内膜は、エストロゲンで増殖しプロゲステロンで分化するとともに、様々な生理活性物質を産生して、着床に始まる妊娠の成立とその維持の場として機能する (1)。子宮平滑筋もこれらのホルモンの暴露を受けてその組織特性を発揮する。一例として、プロゲステロンは子宮平滑筋の収縮を抑制することが知られている (2)。この作用により、劇的に増大する妊娠子宮において、子宮収縮が惹起されずに静的な状態が維持されると考えられている。

生理学的側面だけでなく、これらの組織を発生母地とする子宮関連疾患の発生・進展においても、性ステロイドホルモンが深く関与する。それゆえ、子宮関連疾患に対しては、性ステロイドホルモンの作用をブロック、あるいは修飾する治療戦略が実地臨床で用いられている。ただし、その効果は永続的なものでなく、治療終了後の再発・再燃が臨床上問題となる。

他の臓器の腫瘍性疾患と同様、子宮の腫瘍性疾患に腫瘍（癌）幹細胞の概念が導入され、その実体に迫る研究が展開されている。腫瘍（癌）幹細胞とは、腫瘍（癌）を構成する細胞のうち、1) 自己複製能、2) 多分化能、という2つの幹細胞の性質を兼ね備えていることに加えて、3) 自分の由来する腫瘍（癌）と同一の腫瘍（癌）組織を形成する能力を有する細胞、と定義される (3, 4)。腫瘍（癌）幹細胞の概念は、腫瘍（癌）の発生や進展・浸潤・転移のみならず、抗腫瘍薬の効果や抵抗性を研究するうえで、今や必要不可欠の重要なパラダイムである。そこには、腫瘍（癌）幹細胞の発生母地のひとつとして考えられている、本来の組織中に存在する幹細胞（組織幹細胞）に関する知見が基盤になる。

本稿では、ヒト子宮における組織幹細胞研究の現状と、その知見が、子宮関連疾患、特に子宮内膜症、子宮内膜癌、子宮平滑筋腫に関する腫瘍幹細胞研究へと展開している現状を紹介する。幹細胞からみた子宮関連疾患のホルモン依存性についても考察する。

## 【ヒト子宮における幹細胞】

幹細胞は、①未分化性、②複数の系統の細胞に分化しうる能力、③自己複製・自己再生する能力、といった特性を有する細胞と定義される (5, 6)。幹細胞には、代表格である胚性幹細胞を初め、様々なタイプが存在する。成体幹細胞（組織幹細胞）は、最終分化を経て完成された成体の様々な組織や臓器に存在する未分化な細胞で、各々の組織・臓器の生理的な新生や損傷に対する組織修復を担うとされている (5, 6)。

### 1. ヒト子宮内膜幹細胞

子宮内膜は、エストロゲンとプロゲステロンの制御のもと、増殖・分化・組織剥脱という月経周期性変化を延々と繰り返すユニークな組織特性を有する (1)。周期的・生理的な組織破壊（月経）に対応して、強力な再生能・組織構築能を発揮する能動的な幹細胞システムの存在が強く示唆される (7, 8)。ごく少数のヒト子宮内膜の分散細胞から機能的内膜組織を免疫不全マウスの体内で再構築できるだけでなく、その周期性変化を再現することが可能である事実 (9) もこれを支持する。ヒト子宮内膜は、周期性変化が起こり月経毎に剥脱する機能層と、月経には影響されず存在し続けるとされる基底層に分けられる。基底層から機能層が新生すると考えられており、幹細胞は基底層に存在すると推測されている (10)。

Gargett の総説では、子宮、特に子宮内膜に組織幹細胞が存在することを支持する多くのエビデンスが述べられている (7)。例えば、①ヒト子宮内膜細胞の中には、増殖能力が高くかつ異なる細胞集落（コロニー）を形成する二つの細胞集団（おそらく幹細胞と transient amplifying 細胞）が存在する、②細胞分裂に伴うエピジェネティックなエラーの頻度から、内膜腺管における幹細胞システムの存在が強く示唆される、③内膜を外科的にほぼ完全に除去しても内膜は再生する、④内膜から骨、軟骨、あるいは平滑筋など様々な組織が作られる（多分化能）、⑤ヒト内膜腺管はそれぞれがモノクローナルである、などである (7)。この総説が書かれた時点では、後方視的研究が主であったが、その後、内

膜幹細胞の表面マーカーとして、CD146, platelet-derived growth factor receptor- $\beta$  (PDGFRB), W5C5, EpCAM などが報告され (11-13), 前方視的に幹細胞を同定・分離して解析することが可能になった. 一方, 表面マーカーに拠らない選別方法として, ABCG2 トランスポーターなどによる DNA 染色色素の排泄能を指標にした side population 法 (SP 法) があり (14, 15), この SP 法も内膜幹細胞の同定・分離に用いられている (16-19). しかし, それぞれの研究グループが同定した内膜幹細胞にはその挙動や表面マーカーの発現パターンに少なからず差違がみられる (20, 21). 自己複製能や多分化能など幹細胞が持つべき特性は, ヒト細胞においては *in vitro* の実験での評価に限られるという制約がある. そのため, *in vitro* での幹細胞活性が必ずしも真の幹細胞活性を反映しているとは言い難い.

われわれは, *in vitro* の実験だけでなく, 内膜 SP 細胞 (ESP) を重度免疫不全マウスの腎被膜下に移植することにより腺管構造を伴う内膜組織を構築し得た (18). 興味深いことに, ESP は, マウス腎実質内に侵入して血管を新生するポテンシャルを有していた (18). さらに ESP は, 血管内皮様の特性を有するとともに, 内膜を構成する多様な細胞を生成し得ることを見いだした (18) (図 1).

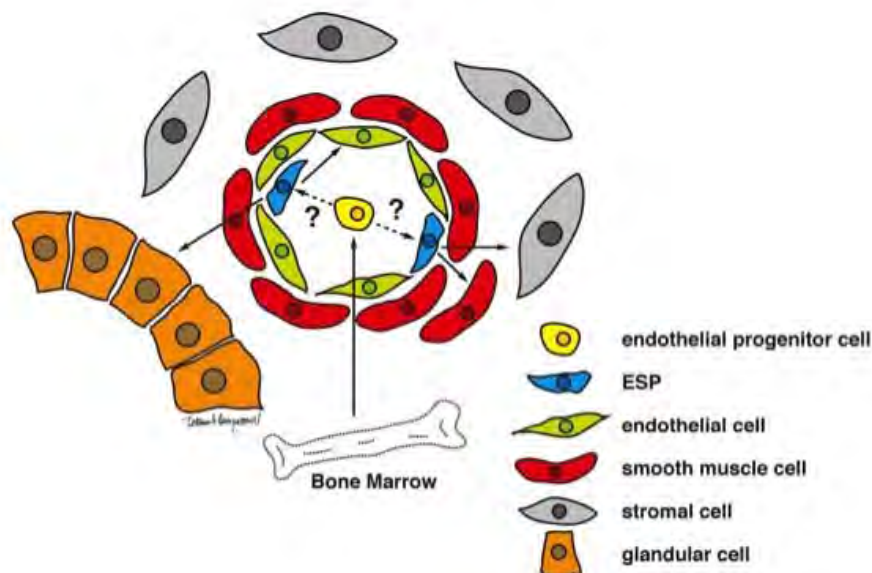


図1. 子宮内膜SP細胞(endometrial SP cells, ESP)の多分化能. 文献18より引用.

このように、ESPが *in vivo* で自己組織を構築し多様な細胞へ分化することを示すことはできたが、自己組織構築の効率は低く、微小環境 (niche, ニッチ) のサポートの無い幹細胞は、その特性を十分に発揮できない可能性が考えられた。そこでわれわれは、これまでに確立したヒト子宮内膜の *in vivo* 再構成系 (9) を用いて、*in vivo* での自己組織構築能と多分化能を細胞トラッキングの技術を用いてアッセイする方法を開発した (論文投稿中)。この方法において、ESPは *in vivo* での多分化能と自己複製能が確かに高いことが示された (論文投稿中)。今後、われわれの開発した方法などを用いることにより、百花繚乱の感のある内膜幹細胞が、最終的にひとつに絞り込まれていくことを期待したい。このように、ESPは、内膜幹細胞として最有力候補細胞ではあるが、正常内膜組織において、ESP (≡ABCG2 陽性細胞) は基底層だけでなく機能層にも比較的均一に存在していた (9)。これは、前述の「内膜幹細胞は基底層に存在する」というパラダイムとは合致せず、更なる研究が待たれる。

なお、前述の移植実験において、移植マウスに対して卵巣を摘出しエストロゲンを投与して内膜再構成を行ったが、ESP自体は、エストロゲン受容体 $\beta$  (ER $\beta$ , ESR2)の発現はしているものの、ER $\alpha$  (ESR1)とプロゲステロン受容体 (PGR)は発現していない (9)。Label retaining cell (LRC)アッセイを用いてマウスの子宮内膜幹細胞の同定を試みた Gargett らによれば、子宮内膜のLRCもER $\alpha$ を発現していなかった (22)。これらの結果を合わせると、ESP自体ではなく、その周囲の細胞が、性ホルモンに反応してさまざまな生理活性物質を産生し、ニッチを形成することにより、内膜幹細胞の機能特性を引き出しサポートすると考えられる。

## 2. 子宮平滑筋幹細胞

子宮は妊娠・分娩時に著明な増大を示し、分娩後は劇的に退縮する。さらに、このダイナミックな変化が妊娠毎に繰り返されるという点で、ユニークな器官特性を有する。その主な構成組織である子宮筋では、妊娠時に細胞肥大と細胞増殖が著明になる (23)。しかし、これまで増殖した子宮平滑筋細胞の由来も含めその幹細胞に関しては不明であった。そこで、われわれは、内膜幹細胞と同様に、SP法により子宮筋幹細胞の同定と分離を試みた (24)。その結果、子宮筋にもSP分画 (myometrial SP, myoSP) が存在し、myoSP以外の子宮筋細胞の大部分を占める main population (myoMP) と myoSP の細胞周期を調べたところ、myoMP

に比べて myoSP では、細胞周期上 G<sub>0</sub>期、すなわち静止期にある細胞が 98%を占めていた。さらに、myoMP に比べて myoSP では、幹細胞マーカーである ABCG2 の高発現を認めたが、性ステロイド受容体である ER $\alpha$  (ESR1), ER $\beta$  (ESR2) および PGR や平滑筋分化マーカーは発現しておらず、myoSP は未分化マーカーである OCT-4/ POU5F1 を発現する未分化な状態であった (24, 25)。このことは、ESP 同様、周囲の平滑筋細胞が性ホルモンに反応し、それによって形成されるニッチの支持により、myoSP の幹細胞特性が発揮される可能性が示唆される。

次に、卵巣摘出を施した重度免疫不全マウスの子宮に myoSP あるいは myoMP を移植した後、エストロゲンをマウスに投与したところ、10 週間後の myoSP 移植部位に、高率にヒト平滑筋様組織が構築された (24)。また移植後マウスを妊娠させ、myoSP から再構築されたヒト子宮筋組織を解析した結果、オキシトシン受容体の発現が認められた。さらに、myoMP とは異なり、myoSP は脂肪や骨細胞への多分化能を有することが判明した。以上より、myoSP が、1) 未分化状態、2) 多分化能、3) 自己組織構築能、といった組織幹細胞特性を有することから、子宮筋において、myoSP を中心とする幹細胞システムが存在する可能性が示された (24)。

興味深い点として、myoSP は、通常の酸素濃度下の *in vitro* 培養系においては、ほとんど増殖しないものの、低酸素下では効率良く増殖した (24)。ラット子宮において、妊娠によって発生する子宮の物理的な伸張は、子宮筋を低酸素状態にする、という報告がある (26)。これらのデータを考え合わせると、妊娠子宮において myoSP の増殖と子宮筋分化の促進因子のひとつは、低酸素である可能性が示唆される。

## 【ホルモン依存性子宮関連疾患における幹細胞研究】

### 1. 子宮内膜症

子宮内膜症とは、子宮内膜様組織が子宮腔以外の場所に存在することにより種々の症状や機能障害が惹起される疾患である (27)。その病因メカニズムとして、月経血の腹腔への経卵管的逆流により子宮内膜細胞・組織が骨盤腹膜など異所性に生着・増殖・進展するという移植説 (着床説)、腹膜組織などが内膜様組織へ化生するという化生説など様々な発生仮説が提唱されている (27)。しかし、単一の説で全てのタイプの子宮内膜症を説明することはできず、複合説も提唱されている。これらの諸説に加えて、最近、子宮内膜症の発生母地は内膜

幹細胞である，という幹細胞説が提唱されている(8, 28, 29)。

幹細胞説は，前述の腫瘍幹細胞のパラダイムの展開としても合理的な説ではあるが，コンセンサスの得られた内膜幹細胞自体が定まっていない現状で，概念はともかく，その正確な起源細胞を同定する段階にはまだない。しかしながら，持続可能な内膜症病変を生成し得る内膜幹細胞は，少なくとも，1) 月経時に剥脱する機能層に存在する，2) 組織への浸潤能が高い，3) 血管新生能が高い，4) 自己組織構築能を有する，といった要件を満たす必要がある。その点で，われわれの ESP はこれらの要件を満たしており(18, 21)，内膜症起源細胞の最有力候補であると考えられる。

子宮内膜症は，エストロゲン依存性の増殖性疾患である一方，プロゲステロンには抵抗性を示すとされている(27)。従って，低エストロゲン環境を作ることが治療戦略のひとつになる。そのために，ゴナドトロピン放出ホルモンのアゴニスト(gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRHa)を投与し薬物的に下垂体摘除状態にすることが臨床上行われている(27)。その効果は強力ではある一方，長期間に亘る治療は不可であり，治療を終了すると高率に内膜症が再発する(27)。性ステロイド受容体の発現が低い ESP が起源と推測される内膜症幹細胞にも恐らく十分な性ステロイド受容体が発現していないと考えられる。従って，低エストロゲン環境におかれても大きな影響を受けずに生き残った内膜症幹細胞は，治療終了後のニッチの回復に呼応して活性化し，内膜症病変の再発・再燃さらには進展に寄与するのかもしれない。

## 2. 子宮内膜癌

現在の幹細胞研究は，iPS細胞，胚性幹細胞，体性幹細胞だけでなく，癌幹細胞の分野においても急速に展開している。最近，子宮内膜癌においても，癌幹細胞の同定・解析が報告されている(30-32)。そのなかで特に興味深いのは，内膜癌における SP 細胞が内膜癌幹細胞の候補集団であり，非 SP 細胞に比べて SP 細胞は浸潤能や間葉系細胞への転換能(epithelial-mesenchymal transition, EMT)が有意に高い，という報告である(31)。これは，内膜癌 SP 細胞が，癌病巣の進展や転移に重要な役割を担っているだけでなく，SP 細胞を標的にした新たな癌治療戦略の可能性を強く示唆している。

### 3. 子宮平滑筋腫（子宮筋腫）

子宮筋腫は、雌性生殖器に発生する腫瘍のなかで最も頻度が高く、過多月経、月経痛、不妊などの多彩な症状を惹起する (33)。頻度の高い疾患ではあるものの、その発生メカニズムはまだ良く分かっていない。現在のパラダイムは、環境因子、遺伝的修飾、性ステロイドホルモンや tumor growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) などの様々な生理活性物質の作用を受けることにより、子宮平滑筋細胞が平滑筋腫細胞に変化して、それを起源としてモノクローナルな腫瘍を形成するとされている (34)。遺伝的修飾としては、Mediator Complex Subunit 12 (MED12) 遺伝子の変異が極めて高率に筋腫病変に認められると最近報告され (35)、注目を集めている。一方、低酸素も筋腫発生や増殖・進展に深く関与することが知られている (36-38)。子宮筋腫では組織中の酸素濃度が低く (39)、翻って低酸素は、Wnt シグナル経路の修飾分子 Frizzled-related protein 1 を誘導し、アポトーシスの抑制を通じて筋腫の維持に働く (38)。

最近、SP 分画は子宮筋腫細胞中にも存在し (40-42)、マウスへの移植実験において、筋腫 SP は平滑筋腫瘍を形成する高いポテンシャルを有することが判明した (41)。また、筋腫 SP は、myoSP と同様、性ステロイドホルモン受容体の発現が低く未分化状態であった (41)。子宮筋腫は、エストロゲンおよびプロゲステロン依存性の増殖性疾患である (34)。従って、内膜症の項で述べた作用機序により、GnRHa 投与は筋腫を縮小させるが、GnRHa 終了後に再び筋腫が増大する。GnRHa 治療中でも生き残る性ステロイド非依存性の筋腫 SP が、治療終了後のニッチの回復に呼応して活性化することで、筋腫の増大に寄与するのかもしれない。

#### 【終わりに】

本稿では、われわれの研究成果も含めて、ヒトを中心に子宮における幹細胞に関する現在の知見を紹介した。子宮関連の幹細胞研究の目標のひとつには、他のさまざまな臓器・組織と同様に、幹細胞を用いた子宮関連組織・細胞の再生・再建医療の開発と確立がある。しかし、より現実的な研究のゴールは、幹細胞の側面から、子宮の発生・分化の機構やその病理メカニズムを明らかにすることである。その成果は、幹細胞、その支持環境 (ニッチ)、さらに、それらを包括する幹細胞システムを標的にした、子宮関連疾患に対する新しいホルモン治療や創薬の開発につながると考えられる。

【文献】

1. Maruyama, T., and Y. Yoshimura. 2008. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J* 55: 795-810.
2. Shynlova, O., P. Tsui, S. Jaffer, and S. J. Lye. 2009. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144 Suppl 1: S2-10.
3. Gupta, P. B., C. L. Chaffer, and R. A. Weinberg. 2009. Cancer stem cells: mirage or reality? *Nat Med* 15: 1010-1012.
4. Vescovi, A. L., R. Galli, and B. A. Reynolds. 2006. Brain tumour stem cells. *Nat Rev Cancer* 6: 425-436.
5. Weissman, I. L. 2000. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 100: 157-168.
6. Li, L., and H. Clevers. 2010. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals. *Science (New York, N. Y)* 327: 542-545.
7. Gargett, C. E. 2007. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update* 13: 87-101.
8. Maruyama, T., H. Masuda, M. Ono, T. Kajitani, and Y. Yoshimura. 2010. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction* 140: 11-22.
9. Masuda, H., T. Maruyama, E. Hiratsu, J. Yamane, A. Iwanami, T. Nagashima, M. Ono, H. Miyoshi, H. J. Okano, M. Ito, N. Tamaoki, T. Nomura, H. Okano, Y. Matsuzaki, and Y. Yoshimura. 2007. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/ $\gamma_c^{null}$  immunodeficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 1925-1930.
10. Padykula, H. A. 1991. Regeneration in the primate uterus: the role of stem cells. *Ann N Y Acad Sci* 622: 47-56.
11. Schwab, K. E., and C. E. Gargett. 2007. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 22: 2903-2911.



12. Gargett, C. E., K. E. Schwab, R. M. Zillwood, H. P. Nguyen, and D. Wu. 2009. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod* 80: 1136-1145.
13. Masuda, H., S. S. Anwar, H. J. Buhning, J. R. Rao, and C. E. Gargett. 2012. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells. *Cell Transplant*.
14. Goodell, M. A., K. Brose, G. Paradis, A. S. Conner, and R. C. Mulligan. 1996. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J Exp Med* 183: 1797-1806.
15. Challen, G. A., and M. H. Little. 2006. A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells* 24: 3-12.
16. Kato, K., M. Yoshimoto, K. Kato, S. Adachi, A. Yamayoshi, T. Arima, K. Asanoma, S. Kyo, T. Nakahata, and N. Wake. 2007. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Hum Reprod* 22: 1214-1223.
17. Tsuji, S., M. Yoshimoto, K. Takahashi, Y. Noda, T. Nakahata, and T. Heike. 2008. Side population cells contribute to the genesis of human endometrium. *Fertil Steril* 90: 1528-1537.
18. Masuda, H., Y. Matsuzaki, E. Hiratsu, M. Ono, T. Nagashima, T. Kajitani, T. Arase, H. Oda, H. Uchida, H. Asada, M. Ito, Y. Yoshimura, T. Maruyama, and H. Okano. 2010. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS ONE* 5: e10387.
19. Cervello, I., C. Gil-Sanchis, A. Mas, F. Delgado-Rosas, J. A. Martinez-Conejero, A. Galan, A. Martinez-Romero, S. Martinez, I. Navarro, J. Ferro, J. A. Horcajadas, F. J. Esteban, J. E. O'Connor, A. Pellicer, and C. Simon. 2010. Human endometrial side population cells exhibit genotypic, phenotypic and functional features of somatic stem cells. *PLoS One* 5: e10964.
20. Gargett, C. E., and H. Masuda. 2010. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod* 16: 818-834.
21. Maruyama, T., and Y. Yoshimura. 2012. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci* E4: 2754-2763.
22. Chan, R. W., and C. E. Gargett. 2006. Identification of Label Retaining Cells in Mouse Endometrium. *Stem Cells* 24: 1529-1538.

23. Ramsey, E. M. 1994. Anatomy of the human uterus. In *The Uterus*. T. Chard, and J. G. Grudzinkas, eds. Cambridge University Press, Cambridge. 18-40.
24. Ono, M., T. Maruyama, H. Masuda, T. Kajitani, T. Nagashima, T. Arase, M. Ito, K. Ohta, H. Uchida, H. Asada, Y. Yoshimura, H. Okano, and Y. Matsuzaki. 2007. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 18700-18705.
25. Ono, M., T. Kajitani, H. Uchida, T. Arase, H. Oda, S. Nishikawa-Uchida, H. Masuda, T. Nagashima, Y. Yoshimura, and T. Maruyama. 2010. OCT4 expression in human uterine myometrial stem/progenitor cells. *Hum Reprod* 25: 2059-2067.
26. Shynlova, O., A. Dorogin, and S. J. Lye. 2010. Stretch-induced uterine myocyte differentiation during rat pregnancy: involvement of caspase activation. *Biol Reprod* 82: 1248-1255.
27. Bulun, S. E. 2009. Endometriosis. *N Engl J Med* 360: 268-279.
28. Sasson, I. E., and H. S. Taylor. 2008. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 1127: 106-115.
29. Gargett, C. E., and H. Masuda. in press. Adult Stem Cells in the Endometrium. *Mol Hum Reprod*.
30. Hubbard, S. A., A. M. Friel, B. Kumar, L. Zhang, B. R. Rueda, and C. E. Gargett. 2009. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 69: 8241-8248.
31. Kato, K., T. Takao, A. Kuboyama, Y. Tanaka, T. Ohgami, S. Yamaguchi, S. Adachi, T. Yoneda, Y. Ueoka, S. Hayashi, K. Asanoma, and N. Wake. Endometrial cancer side-population cells show prominent migration and have a potential to differentiate into the mesenchymal cell lineage. *Am J Pathol* 176: 381-392.
32. Rutella, S., G. Bonanno, A. Procoli, A. Mariotti, M. Corallo, M. G. Prisco, A. Eramo, C. Napoletano, D. Gallo, A. Perillo, M. Nuti, L. Pierelli, U. Testa, G. Scambia, and G. Ferrandina. 2009. Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 15: 4299-4311.
33. Okolo, S. 2008. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22: 571-588.

34. Walker, C. L., and E. A. Stewart. 2005. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science (New York, N. Y)* 308: 1589-1592.
35. Makinen, N., M. Mehine, J. Tolvanen, E. Kaasinen, Y. Li, H. J. Lehtonen, M. Gentile, J. Yan, M. Enge, M. Taipale, M. Aavikko, R. Katainen, E. Virolainen, T. Bohling, T. A. Koski, V. Launonen, J. Sjoberg, J. Taipale, P. Vahteristo, and L. A. Aaltonen. 2011. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science (New York, N. Y)* 334: 252-255.
36. Fujii, S., I. Konishi, A. Horiuchi, A. Oritani, and T. Nikaido. 1999. Mesenchymal cell differentiation: speculation about the histogenesis of uterine leiomyomas. In *Pathogenesis and medical management of uterine fibroids*. I. A. Brosens, B. Lunenfeld, and J. Donnez, eds. The Parthenon Publishing Group, New York. 3-15.
37. Pavlovich, C. P., and L. S. Schmidt. 2004. Searching for the hereditary causes of renal-cell carcinoma. *Nat Rev Cancer* 4: 381-393.
38. Fukuhara, K., M. Kariya, M. Kita, H. Shime, T. Kanamori, C. Kosaka, A. Oritani, J. Fujita, and S. Fujii. 2002. Secreted frizzled related protein 1 is overexpressed in uterine leiomyomas, associated with a high estrogenic environment and unrelated to proliferative activity. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1729-1736.
39. Mayer, A., M. Hoeckel, A. von Wallbrunn, L. C. Horn, A. Wree, and P. Vaupel. 2010. HIF-mediated hypoxic response is missing in severely hypoxic uterine leiomyomas. *Adv Exp Med Biol* 662: 399-405.
40. Chang, H. L., T. N. Senaratne, L. Zhang, P. P. Szotek, E. Stewart, D. Dombkowski, F. Preffer, P. K. Donahoe, and J. Teixeira. 2010. Uterine leiomyomas exhibit fewer stem/progenitor cell characteristics when compared with corresponding normal myometrium. *Reprod Sci* 17: 158-167.
41. Ono, M., W. Qiang, V. A. Serna, P. Yin, J. S. t. Coon, A. Navarro, D. Monsivais, T. Kakinuma, M. Dyson, S. Druschitz, K. Unno, T. Kurita, and S. E. Bulun. 2012. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One* 7: e36935.
42. Mas, A., I. Cervello, C. Gil-Sanchis, A. Faus, J. Ferro, A. Pellicer, and C. Simon. 2012. Identification and characterization of the human leiomyoma side population as putative tumor-initiating cells. *Fertil Steril* 98: 741-751.