

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05469

研究課題名(和文)黄体ホルモンによる子宮内膜の細胞分化の分子基盤

研究課題名(英文)Molecular basis in endometrial cell differentiation induced by progesterone

研究代表者

大須賀 穰(Osuga, Yutaka)

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80260496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：子宮とその関連疾患におけるプロゲステロン(P4)の作用機構を解析した。P4が子宮内膜管腔上皮の細胞増殖抑制に作用すると胚接着部位の上皮細胞の断片化とトロホプラストによる貪食に作用し胚浸潤を促すこと、管腔上皮剥離と胚生存シグナル活性化を通じて胚浸潤を可能にする子宮内膜間質のHIF2の作用にはP4シグナルは直接影響しないこと(JCI 2018)、子宮腺筋症のKRAS変異で病変のP4抵抗性が誘導されること(Nat Commun 2019)、子宮のリモデリング機構にP4シグナルとSTAT3が関与していること(Endocrinology 2017, JCI Insight 2016)が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、着床を可能にする胚受容能という視点でプロゲステロンの支配下にある着床の機構を明らかにし、子宮内環境と妊娠の科学的理解が可能になった。母体による初期胚発育に対する影響が明らかになったことで、不妊症の原因解明だけでなく、胎児発育不全や妊娠高血圧症候群などの妊娠中の合併症の解明、出生後の児生育との関連についての理解や生活習慣で起こる各種疾患の病因・病態の解明にまでつなげるための道筋ができた点で、学術的・社会的意義のある研究成果が得られたといえる。また、子宮腺筋症の薬物療法抵抗性の機序を明らかにすることができ、子宮腺筋症の新たな治療選択への基盤的知見が得られた点でも、社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Uterine progesterone (P4) signaling has been investigated in this study. We found that stromal HIF2 acts on the detachment of the endometrial luminal epithelium from the stroma via hypoxia-related signals, which P4 does not affect (JCI 2018), and that P4 suppresses cell proliferation of the endometrial luminal epithelium and induces the fragmentation of epithelial cells and its trophoblast phagocytosis at the embryo attachment site. We also found that KRAS mutation in adenomyosis induces P4 resistance (Nat Commun 2019), and that P4 and STAT3 signaling is involved in the uterine remodeling (Endocrinology 2017, JCI Insight 2016).

研究分野：産婦人科学、生殖医学

キーワード：プロゲステロン 着床 子宮 子宮腺筋症 子宮内膜 リモデリング 再生医療

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜は、黄体ホルモン(プロゲステロン, P4)による制御を受けてダイナミックな細胞分化を遂げ、細胞形態が変化し妊娠成立へ向けた機能が付与される。このP4の作用を経時的にみる実験モデルとして、着床のマウスモデルが挙げられる。排卵直後はLHサージに伴うエストロゲン(17 $\beta$ -estradiol; E2)の作用によって子宮内膜管腔は鋸歯状となるが、その後の卵巣黄体化に伴うP4濃度の上昇によって、子宮内膜は上皮の増殖が停止し間質の細胞増殖が開始し、管腔はスリット状になる。その後再度E2濃度の軽度上昇により、子宮内膜上皮から分泌された生理活性物質の作用により胚が活性化され、子宮への接着反応、すなわち着床が開始する。胚の接着による物理的な刺激が起点となり、脱落膜化という子宮内膜間質の一種の細胞分化が開始し、間質細胞の急激な増殖がもたらされる。脱落膜化によって受精卵の細胞分化・増殖も加速され、正常な胎盤形成、胎児発育へと続いていく。着床においては、子宮内膜と胚という2つの要素において、着床を許容する能力が時間特異的に獲得されることが必須とされるが、この子宮内膜側の着床を可能にする能力を子宮内膜の胚受容能と呼ぶが、この獲得機序の詳細は不明なままである。マウスの着床を認めた日を妊娠1日目とすると、妊娠2日目から卵巣からのP4産生が増加し、P4の持続的な影響下に、妊娠4日目において子宮内膜の増殖能のダイナミックな変化(上皮増殖抑制・間質増殖亢進; 本研究者ら、Haraguchi H, Saito-Fujita T, Hirota Y, et al. Mol Endocrinol 2014)がおこり、子宮が着床能を獲得する。この子宮内膜の増殖能の変化は、その後の胚活性化に向けて子宮が準備万端であることを示す変化である。妊娠4日目の日中に卵巣由来のE2が一時的に増加し、E2刺激によって子宮が反応し胚活性化の局面に入る。妊娠4日目夕に胚活性化が起こり、胚盤胞にはEGFR発現、 $\beta$ -catenin活性化、FAK/PI3K活性化(本研究者ら、Santoso EG, Yoshida K, Hirota Y, et al. PLoS One 2012)が認められ、妊娠4日目深夜~妊娠5日目朝に子宮への接着反応が始まる。胚接着によって、子宮内膜上皮を経由して伝わった子宮内膜間質への刺激は脱落膜化を引き起こし、間質細胞の増殖、倍数体化(polyploidy)を伴う細胞の大型化・円形化が起こる。妊娠5日目夕に子宮内膜上皮は消失し、トロホプラストの間質への浸潤が開始する。脱落膜化は妊娠8日目でピークとなり、トロホプラストは脱落膜側へ浸潤し胎盤形成へと続いていく。P4は核内受容体であるP4受容体(PGR)を介して作用し、E2作用を抑制するのが主な作用であるが、この作用が子宮内膜の胚受容能の獲得に必須である。P4-PGRの作用により、子宮内膜の増殖状態の劇的な変化が起こり、上皮の増殖抑制と間質の増殖亢進が認められる。PGRコシャペロンFKBP52の欠損マウス子宮ではPGR機能低下し着床障害をきたすが、P4投与によって着床が回復する。本研究者らの研究により、着床前子宮の細胞増殖停止と管腔のスリット化はFKBP52欠損マウスで消失するが、P4投与によって正常化することがわかった(本研究者ら、Mol Endocrinol 2014)。このようにP4-PGRが着床前子宮の細胞分化や管腔形成に関与することが示されているが、正常な子宮内膜上皮でどのようにP4-PGRシグナルの調節が行われているか、P4-PGRシグナルによってどのような分子がその後の上皮機能に関わっているかについては明らかでない。胚が着床しうる子宮体部と着床しえない頸部の比較による本研究者の検討により、子宮内膜上皮のmicroRNA(miR-200a)低下によってPGR発現増加とP4代謝酵素20 $\alpha$ -HSD発現減少が誘導され、P4-PGR経路の活性化を介して子宮内膜の上皮細胞増殖停止と管腔のスリット化が誘導され、着床が成立する可能性が明らかになってきた。この結果から、子宮のP4-PGRシグナルはnon-coding RNAによるエピジェネティックな調節を受けている可能性が示唆される。

子宮内膜に関連した疾患として、異所性に子宮内膜を生ずる子宮内膜症・子宮腺筋症が挙げられる。子宮腺筋症は子宮内膜に類似した組織が子宮筋にできる良性疾患で、月経困難、月経過多など月経随伴症状をきたし生殖年齢女性のQOLを著しく損なう。その病因・病態は未だ不明であり、薬物治療抵抗性で子宮摘出せざるを得ないことも多く、新規治療戦略が必要とされている。子宮内膜症はその類縁疾患で子宮内膜類似の組織が子宮以外の場所にてできる疾患として区別される。腺筋症ではこれまでゲノム解析がなされていない。子宮内膜症や子宮腺筋症ではP4(プロゲステロン)による脱落膜化を含む細胞分化の事例が多数報告されている。これらの疾患では、エストロゲン・プロゲステロン配合剤やジエノゲストなどのプロゲステロンによる治療が症状軽減に有効である一方、異所性子宮内膜ではPGRやP4-PGRシグナルの低下、異所性子宮内膜間質細胞についてはP4に対する脱落膜反応の低下が報告されている。このことから、P4に対する反応性の低下、すなわち『P4抵抗性』が子宮内膜症・子宮腺筋症で存在すると推測される(本研究者ら、Hirota Y, Tranguch S, et al. Am J Pathol 2008)。

SDSなどの界面活性剤を用いると、細胞外基質の機能を保ったまま生体組織から細胞を除去できることが知られており、この組織から細胞を除去する処理のことを「脱細胞化」と呼ぶ。脱細胞化した生体組織を臓器移植に用いた場合、免疫拒絶反応の主体となる細胞や物質が除去されているため、通常の臓器移植で起こる拒絶反応が抑制される。また、脱細胞化組織は組織再生の足場となることが知られており、機能的再生組織を作成する技術への応用の可能性が注目されている。本研究者らはこれまでに脱細胞化・再細胞化の技術を応用して、ラット子宮の再生を行った。生殖医学においてこのような再生医療工学的なアプローチはこれまでほとんど報告がない。この技術の特徴として、脱細胞化組織がSDSや高静水圧を用いて生体組織から細胞を除去し細胞外基質のみにする(脱細胞化)ことで得られ、脱細胞化により極めて低い免疫拒絶が得られる。さらに、脱細胞化した生体組織を足場として臓器由来細胞を導入(再細胞化)し機能的組織を作成する臓器再生法が世界的に注目されている。本研究者らはこの技術に着目し、ラット子宮

から脱細胞化子宮を作成し、その一部を別の個体に移植することで、子宮内膜細胞、血管細胞、子宮平滑筋細胞などから構成される階層構造を有する再細胞化した子宮組織を作製した (Santoso EG, et al. PLoS One 2014)。

細胞老化 (cellular senescence) とは不可逆的な細胞周期の停止として定義される。繰り返される細胞分裂の果てに起こるテロメアの短縮によって生じる古典的な細胞老化の他に、酸化ストレスや DNA 損傷など、様々な細胞ストレスによって生じる細胞老化が存在する。このように細胞老化は細胞の正常なストレス応答の 1 つであると考えられる。老化細胞は正常な組織中にも存在するほか、加齢に伴って増加することが知られており、近年では老化細胞の存在自体が、糖尿病や動脈硬化をはじめとする病態形成や、周囲細胞の腫瘍化を促進していることが分かってきている。このように、老化細胞の蓄積が組織や個体に悪影響を及ぼす可能性があるため、組織や個体のホメオスタシスの維持において老化細胞が除去される必要があることが強く示唆される。生理的な老化細胞の除去機構についてはこれまでほとんど報告されておらず、またその破綻と病態形成との関連についても全く不明のままである。さらには、生理的に出現する老化細胞を観察することが可能なモデルはほとんど確立しておらず、方法論的にも困難な状況がある。このように、利用可能なモデルの少なさも相まって、老化細胞の生理的な除去機構は解明されていない。老化細胞は生理的に妊娠子宮に出現することが知られており、分娩後も子宮に存在することが考えられる。老化細胞の独特の性質を考えると、老化細胞の除去は産褥子宮の機能回復に重要であることが推測される。しかし、産褥子宮における老化細胞の動態や、それが過剰に蓄積した際の子宮機能障害の詳細は明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

子宮内膜上皮に着目すると、着床前～着床期にかけて起こる変化は、P4 による細胞増殖の停止、細胞極性の減弱が挙げられ、子宮内膜の胚受容能獲得の必要条件と考えられている。P4 影響下に起こるこれらの変化は着床成立に必須であり、この機構の破綻は着床障害を伴う。着床における次の段階として、胚接着後に子宮内膜間質の妊娠性分化、すなわち脱落膜化が開始し、胚 (トロホプラスト) が子宮内膜間質に浸潤する。着床前の子宮が低酸素状態であることや、脱落膜化は P4 依存的变化として知られている。脱落膜化の引き金になる因子は不明であり、本研究者は着床前子宮の低酸素と P4 の作用による脱落膜化と胚浸潤の誘導が関与しているという仮説を持った。また子宮内膜症や子宮腺筋症病変において P4-PGR シグナル低下による病態の存在が推測される。本研究の主な目的は、マウス生体の系を用いて P4-PGR シグナルと子宮内膜上皮の細胞分化に着目した着床の分子機構を明らかにすること、HIF が子宮に誘導されることにより P4 の刺激とあいまって脱落膜化や胚浸潤が誘導されるかどうかを明らかにすること、子宮腺筋症における分子変化を遺伝子変異の観点から解析しプロゲステロンへの反応性の低下の機序を検討すること、とした。加えて、脱細胞化・再細胞化という方法を用いた解析、および、分娩後子宮の老化細胞除去機構の解析を通じて、子宮のリモデリング機構を明らかにし、上記子宮に関連する生理学的・病理学的解析を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

着床時のマウス子宮内膜が低酸素であることを明らかにするため、低酸素プローブであるピモニダゾールを野生型マウスに投与後に子宮を採取し、抗ピモニダゾール抗体による免疫染色を行った。低酸素応答性の転写因子である HIF に着目し、子宮特異的な HIF 欠損マウスモデルを作成し、マウス生体での HIF の機能解析を行った。

子宮の HIF2 欠損マウスに類似して胚浸潤が障害される表現型を持つマウスとして、子宮の RB1 欠損マウスを用いて同様に解析を行った。RB1 は網膜芽細胞腫遺伝子であり、細胞周期停止を誘導し細胞増殖を抑制する遺伝子として知られている。

腺筋症ではこれまでゲノム解析がなされていないため本研究では腺筋症の網羅的ゲノム解析を行った。

脱細胞化技術を利用してマウス子宮のリモデリングを解析した。摘出した野生型マウス子宮に対して SDS による脱細胞化処理を行い、組織から細胞を取り除いた脱細胞化子宮組織を作製し、あらかじめ子宮を部分切除する処置を行った別の野生型マウスに対して、切除部分を埋めるように脱細胞化子宮の組織片を移植する手術を行った。脱細胞化組織を移植した部分の局所における再生のメカニズムを、遺伝子改変マウスを用いた解析で検討した。

産褥子宮における老化細胞の挙動とその除去機構と組織のリモデリングについて、マウスモデルを用いて検討した。生理的な条件下での除去機構を解明するために、野生型マウスの分娩後子宮を用いて、老化細胞の除去に関わる白血球分画を検索し、老化細胞の除去機構への関与を検討した。老化細胞の除去機構の破綻と病態との関連を検討するために、子宮の p53 欠損マウスを用いた早産モデルで検討し、子宮の細胞老化とその除去機構への影響を調べた。子宮の p53 欠損マウスは妊娠過程で子宮に老化細胞が過剰に蓄積するマウスモデルであり、このモデルを用いて老化細胞の過剰な蓄積を引き起こす子宮内微小環境の詳細を解析した。

## 4. 研究成果

着床前の子宮は低酸素で低酸素誘導因子(HIF)が発現していること、子宮の HIF2 欠損マウスの解析で子宮内膜間質の HIF2 が胚浸潤を誘導しており、プロゲステロン (P4) の作用を増強

しても補えない作用を持つことが示された。子宮内膜間質の HIF2 が管腔上皮剥離と胚生存シグナル活性化を通じて胚浸潤を可能にする機序が明らかになった (J Clin Invest 2018)。

子宮の RB1 欠損マウスの解析で、子宮内膜管腔上皮の細胞増殖亢進は胚浸潤障害に繋がり、P4 投与により上皮の細胞増殖が抑制され胚浸潤障害が救済されることが示された。着床障害の機序として、子宮内膜管腔上皮の細胞増殖抑制が子宮内膜管腔上皮の断片化を誘導し、管腔上皮のトロホプラストによる貪食により管腔上皮の消失をきたしており、これらの異常を P4 が補うことが明らかになった。

腺筋症病変、正所性子宮内膜、腺筋症に合併する内膜症病変に対して全エクソン配列解析を行った。子宮腺筋症病変においては 61% に体細胞遺伝子変異、うち 37% に KRAS 変異が認められ、さらに腺筋症患者の正所性子宮内膜の 56% には KRAS 変異が認められた。これらの結果から、腺筋症の病因・病態への KRAS 変異の関与が示唆された。また同一患者のマルチサンプリング解析から、腺筋症がゲノム異常を伴う多クローン性増殖疾患であることが示された。正所性子宮内膜における KRAS 変異は非腺筋症の内膜症患者で 50%、非腺筋症・非内膜症患者では 29% であり、正所性子宮内膜の KRAS 変異が内膜症、腺筋症と関連していた。KRAS 変異の症例では子宮内膜症合併率が高く P4 受容体 (PGR) 発現量が少なく、プロゲスチン治療歴が高頻度であることが示され、KRAS 変異を介した腺筋症と内膜症の病態の共通性・関連性が明らかになり、またプロゲスチン投与による細胞増殖効果は KRAS 変異で低下することから KRAS 変異がプロゲスチン治療の有効性を低下させている可能性が考えられた。すなわち、KRAS 変異による『P4 抵抗性』の発生機構が明らかとなった。

脱細胞化子宮組織の移植部位では 1 か月後に完全に子宮が再生し、移植部分の再生子宮が正常な卵巣ホルモンの組織応答能を持っているだけでなく、正常な妊娠成立・妊娠維持が可能であることが明らかになった。さらに STAT3 という転写因子が子宮特異的に欠失したノックアウトマウスを用いて、このマウスに子宮の部分切除を行ったのちに脱細胞化子宮組織片を移植したところ、移植後早期の子宮内膜上皮の再生が弱まった。このことから、STAT3 が子宮内膜上皮の再生を促進していることが明らかになった。また、月経後のヒト子宮や分娩後のマウス子宮において活性型の STAT3 が認められたことから、月経や分娩後の子宮組織の再構築に STAT3 が関与している可能性が示された (JCI Insight 2016)。今回の研究により、マウス子宮の脱細胞化組織移植により、正常な機能を有する再生子宮を作製することに成功し、マウス子宮の再生・再構築の仕組みに転写因子 STAT3 が関わっていることが明らかになった。脱細胞化技術を用いた子宮機能再生による着床障害患者の新規治療法への臨床応用が今後期待される。

老化細胞は産褥子宮間質に存在し、徐々に減少して分娩後約 1 か月で消失した。また、F4/80 陽性マクロファージが老化細胞周囲に集積し、老化細胞のクリアランスを促進していることが示された。抗体を用いて F4/80 陽性マクロファージを除去すると老化細胞領域が増大した。LPS 誘導性の p53 欠損早産マウス子宮では老化細胞のクリアランスの遅延、F4/80 陽性マクロファージの減少、分娩直後の妊娠率の顕著な低下、向炎症因子の発現増加、P4-PGR シグナリングの亢進と E2 シグナリングの減弱が認められた (Endocrinology 2017)。本研究により、産褥子宮には老化細胞が存在し、F4/80 陽性マクロファージによって除去されること、子宮内に老化細胞が過剰に蓄積することにより妊娠障害が誘起されるほか、子宮内の炎症や P4 シグナリング減弱によって老化細胞除去機構の障害が引き起こされることが示された。分娩後子宮において、老化細胞の過剰な残存が子宮機能回復へ影響している可能性が考えられた。また、分娩後子宮のリモデリング過程における、細胞老化の亢進と子宮の P4-PGR シグナリング減弱の関係性も明らかとなった。妊娠という観点からは、細胞老化が P4-PGR シグナリングと関係し、不妊症や早流産の原因になっている可能性もあるため、これらの疾患と細胞老化の関連をさらに追及することで、各疾患の新規診断法や予防法の開発に繋がっていく可能性がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計51件（うち査読付論文 49件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 23件）

1. 著者名 Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, Kojima S, Takeyama R, Hashimoto T, Kiyono T, Ikemura M, Taguchi A, Tanaka T, Tanaka Y, Sakata S, Takeuchi K, Muraoka A, Osuka S, Saito T, Oda K, Osuga Y, Terao Y, Kawazu M, Mano H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5785
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-13708-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Makoto, Tanikawa Michihiro, Nagasaka Kazunori, Oda Katsutoshi, Kawata Yoshiko, Oki Shinya, Agapiti Chuwa, Sone Kenbun, Miyagawa Yuko, Hiraike Haruko, Wada-Hiraike Osamu, Kuramoto Hiroyuki, Ayabe Takuya, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Anti-Tumor Effect of Inhibition of DNA Damage Response Proteins, ATM and ATR, in Endometrial Cancer Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1913 ~ 1913
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers11121913	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Azhary Jerilee M K, Kunitomi Chisato, Nose Emi, Terao Hiromi, Koike Hiroshi, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Accumulation of advanced glycation end products in follicles is associated with poor oocyte developmental competence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 684 ~ 694
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/molehr/gaz050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Satake Erina, Makabe Tomoko, Taguchi Ayumi, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Yoshino Osamu, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 104
2. 論文標題 Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 5547 ~ 5554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakazawa Akari, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Nagashima Natsuki, Fukuda Shinya, Neriishi Kazuaki, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Koizumi Yoshio, Fujii Tomoyuki, Irahara Minoru, Osuga Yutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 A survey of public attitudes toward uterus transplantation, surrogacy, and adoption in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0223571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0223571	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Tatsuya, Nagamatsu Takeshi, Schust Danny J., Ichikawa Mayuko, Kumasawa Keiichi, Yabe Shinichiro, Iriyama Takayuki, Hirota Yasushi, Osuga Yutaka, Aoki Junken, Yatomi Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 82
2. 論文標題 Placental expression of lysophosphatidic acid receptors in normal pregnancy and preeclampsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanada Yuko, Harada Miyuki, Kunitomi Chisato, Kanatani Mayuko, Izumi Gentaro, Hirata Tetsuya, Fujii Tomoyuki, Suzuki Nao, Morishige Ken ichirou, Aoki Daisuke, Irahara Minoru, Tsugawa Koichiro, Tanimoto Mitsune, Nishiyama Hiroyuki, Hosoi Hajime, Sugiyama Kazuhiko, Kawai Akira, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2021 ~ 2028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iriyama Takayuki, Wang Guan, Yoshikawa Midori, Mimura Nobuko, Matsui Haruka, Sayama Seisuke, Kumasawa Keiichi, Nagamatsu Takeshi, Koga Kaori, Kotani Tomomi, Niimi Kaoru, Yamamoto Eiko, Kellems Rodney E., Xia Yang, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Increased LIGHT leading to sFlt-1 elevation underlies the pathogenic link between hydatidiform mole and preeclampsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46660-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Terao Hiromi, Wada Hiraike Osamu, Nagumo Aiko, Kunitomi Chisato, Azhary Jerilee M. K., Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1884 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukui Yamato, Hirota Yasushi, Matsuo Mitsunori, Gebriel Mona, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Osuga Yutaka	4. 巻 18
2. 論文標題 Uterine receptivity, embryo attachment, and embryo invasion: Multistep processes in embryo implantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 234 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata T, Koga K, Kitade M, Fukuda S, Neriishi K, Taniguchi F, Honda R, Takazawa N, Tanaka T, Kurihara M, Nakajima J, Horie S, Nakai H, Enomoto T, Mandai M, Narahara H, Kitawaki J, Harada T, Katabuchi H, Yoshimura K, Osuga Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 A National Survey of Umbilical Endometriosis in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Minimally Invasive Gynecology	6. 最初と最後の頁 80 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmig.2019.02.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nose Sayaka, Yoshino Osamu, Nomoto Kaori, Harada Miyuki, Dohi Michiko, Kawahara Takashi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki, Saito Shigeru	4. 巻 40
2. 論文標題 Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels Mirror Bone Mineral Density in Amenorrheic and Eumenorrheic Athletes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Sports Medicine	6. 最初と最後の頁 276 ~ 282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-0835-6119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshino Osamu, Yamada-Nomoto Kaori, Kano Kuniyuki, Ono Yosuke, Kobayashi Mutsumi, Ito Masami, Yoneda Satoshi, Nakashima Akitoshi, Shima Tomoko, Onda Takashi, Osuga Yutaka, Aoki Junken, Saito Shigeru	4. 巻 26
2. 論文標題 Sphingosine 1 Phosphate (S1P) Increased IL-6 Expression and Cell Growth in Endometriotic Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1460 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1933719119828112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akino Nana, Wada-Hiraike Osamu, Isono Wataru, Terao Hiromi, Honjo Harunori, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Sone Kenbun, Hirano Mana, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Oda Katsutoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 17
2. 論文標題 Activation of Nrf2/Keap1 pathway by oral Dimethylfumarate administration alleviates oxidative stress and age-associated infertility might be delayed in the mouse ovary	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Biology and Endocrinology	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12958-019-0466-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Azharly Jerilee M K, Harada Miyuki, Takahashi Nozomi, Nose Emi, Kunitomi Chisato, Koike Hiroshi, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 160
2. 論文標題 Endoplasmic Reticulum Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 119 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00675	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Naoko, Hirata Tetsuya, Izumi Gentaro, Nakazawa Akari, Fukuda Shinya, Neriishi Kazuaki, Arakawa Tomoko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Irahara Minoru, Osuga Yutaka	4. 巻 13
2. 論文標題 A survey of public attitudes towards third-party reproduction in Japan in 2014	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0198499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0198499	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Mariko, Koga Kaori, Takeuchi Arisa, Makabe Tomoko, Taguchi Ayumi, Urata Yoko, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Yoshino Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Expression of Nerve Injury-Induced Protein1 (Ninj1) in Endometriosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1105 ~ 1110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1933719118806395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi Hirofumi, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Tanaka Tomoki, Shimizu-Hirota Ryoko, Harada Miyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Matsuo Mitsunori, Matsumoto Leona, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 33
2. 論文標題 Mdm2 p53 SF1 pathway in ovarian granulosa cells directs ovulation and fertilization by conditioning oocyte quality	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 2610 ~ 2620
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801401R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Leona, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Takeda Norihiko, Tanaka Tomoki, Hiraoka Takehiro, Akaeda Shun, Fujita Hidetoshi, Shimizu-Hirota Ryoko, Igae Shota, Matsuo Mitsunori, Haraguchi Hirofumi, Saito-Kanatani Mayuko, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 128
2. 論文標題 HIF2 in the uterine stroma permits embryo invasion and luminal epithelium detachment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3186 ~ 3197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI98931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Johnson Todd A., Morino Ryoko, Nakazono Kazuyuki, Kamitsuji Shigeo, Akita Masanori, Kawajiri Maiko, Kami Azusa, Hoshi Yuria, Tada Asami, Ishikawa Kenichi, Hine Maaya, Kobayashi Miki, Kurume Nami, Fujii Tomoyuki, Kamatani Naoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Japanese GWAS identifies variants for bust-size, dysmenorrhea, and menstrual fever that are eQTLs for relevant protein-coding or long non-coding RNAs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25065-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ono Yosuke, Nagai Miwako, Yoshino Osamu, Koga Kaori, Nawaz Allah, Hatta Hideki, Nishizono Hirofumi, Izumi Gentaro, Nakashima Akitoshi, Imura Johji, Tobe Kazuyuki, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka, Saito Shigeru	4. 巻 8
2. 論文標題 CD11c+ M1-like macrophages (M <sub>1</sub> s) but not CD206+ M2-like M <sub>2</sub> are involved in folliculogenesis in mice ovary	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-25837-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Ayako, Iriyama Takayuki, Sayama Seisuke, Nakayama Toshio, Komatsu Atsushi, Miyauchi Akito, Nishii Osamu, Nagamatsu Takeshi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 364 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2017.1285895	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大須賀穰	4. 巻 73
2. 論文標題 薬物療法 漢方, GnRH製剤の使い方 経口剤レルゴリクスを含めて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 959-964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大須賀穰	4. 巻 86
2. 論文標題 GnRHアナログ製剤の種類と特徴	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 6-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大須賀穰, 渡邊学, 萩野篤司	4. 巻 45
2. 論文標題 ジエノゲストの子宮筋筋症患者における臨床評価 - 多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間用量反応比較試験 -	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 907 ~ 920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izumi Gentaro, Koga Kaori, Takamura Masashi, Bo Wang, Nagai Miwako, Miyashita Mariko, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Yoshino Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 198
2. 論文標題 Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hysterosalpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Immunol	6. 最初と最後の頁 4277 ~ 4284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1600498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Egashira Mahiro, Hirota Yasushi, Shimizu-Hirota Ryoko, Saito-Fujita Tomoko, Haraguchi Hirofumi, Matsumoto Leona, Matsuo Mitsunori, Hiraoka Takehiro, Tanaka Tomoki, Akaeda Shun, Takehisa Chiaki, Saito-Kanatani Mayuko, Maeda Kei-ichiro, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 158
2. 論文標題 F4/80+ Macrophages Contribute to Clearance of Senescent Cells in the Mouse Postpartum Uterus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2344 ~ 2353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2016-1886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aikawa Shizu, Kano Kuniyuki, Inoue Asuka, Wang Jiao, Saigusa Daisuke, Nagamatsu Takeshi, Hirota Yasushi, Fujii Tomoyuki, Tsuchiya Soken, Taketomi Yoshitaka, Sugimoto Yukihiko, Murakami Makoto, Arita Makoto, Kurano Makoto, Ikeda Hitoshi, Yatomi Yutaka, Chun Jerold, Aoki Junken	4. 巻 36
2. 論文標題 Autotaxin lysophosphatidic acid LPA3 signaling at the embryo epithelial boundary controls decidualization pathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EMBO J	6. 最初と最後の頁 2146 ~ 2160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.201696290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shozu Makio, Ishikawa Hiroshi, Horikawa Reiko, Sakakibara Hideya, Izumi Shun-ichiro, Ohba Takashi, Hirota Yasushi, Ogata Tsutomu, Osuga Yutaka, Kugu Koji	4. 巻 43
2. 論文標題 Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1738 ~ 1742
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13442	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Nose Emi, Azhary Jerilee MK, Koike Hiroshi, Kunitomi Chisato, Yoshino Osamu, Izumi Gentaro, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Chang R. Jeffrey, Shimasaki Shunichi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11252-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Akino Nana, Wada-Hiraike Osamu, Terao Hiromi, Honjoh Harunori, Isono Wataru, Fu Houju, Hirano Mana, Miyamoto Yuichiro, Tanikawa Michihiro, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 470
2. 論文標題 Activation of Nrf2 might reduce oxidative stress in human granulosa cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Tatsuya, Nagamatsu Takeshi, Morita Kazuki, Schust Danny J., Iriyama Takayuki, Komatsu Atsushi, Osuga Yutaka, Fujii Tomoyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Enhanced HIF2 expression during human trophoblast differentiation into syncytiotrophoblast suppresses transcription of placental growth factor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 12455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12685-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Osuga Yutaka, Fujimoto-Okabe Haruka, Hagino Atsushi	4. 巻 108
2. 論文標題 Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fertil Steril	6. 最初と最後の頁 673 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fertnstert.2017.07.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osuga Yutaka, Watanabe Manabu, Hagino Atsushi	4. 巻 43
2. 論文標題 Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1441 ~ 1448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13406	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Nozomi, Koga Kaori, Arakawa Ichiro, Harada Miyuki, Oda Katsutoshi, Kawana Kei, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Development of endometrioma after cervical conization	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gynecol Endocrinol	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09513590.2017.1393660	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makabe Tomoko, Koga Kaori, Miyashita Mariko, Takeuchi Arisa, Sue Fusako, Taguchi Ayumi, Urata Yoko, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 119
2. 論文標題 Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 44 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2016.12.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraoka T, Hirota Y, Saito-Fujita T, Matsuo M, Egashira M, Matsumoto L, Haraguchi H, Dey SK, Furukawa KS, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 1
2. 論文標題 STAT3 accelerates uterine epithelial regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e87591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.87591	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Azhary JM, Yoshino O, Izumi G, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 158
2. 論文標題 A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 84-97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2016-1511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Makabe T, Koga K, Miyashita M, Takeuchi A, Sue F, Taguchi A, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 119
2. 論文標題 Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2016.12.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi N, Yoshino O, Hiraike O, Maeda E, Nakamura M, Horii M, Harada M, Koga K, Saito S, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 The assessment of myometrium perfusion in patients with uterine fibroid by arterial spin labeling MRI.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Springerplus	6. 最初と最後の頁 1907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40064-016-3596-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 207
2. 論文標題 Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	6. 最初と最後の頁 157-161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, Koga K, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Reprod Biol Endocrinol	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12958-016-0209-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 107
2. 論文標題 Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fertil Steril	6. 最初と最後の頁 167-173.e2.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fertnstert.2016.09.036.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 106
2. 論文標題 Development of ovarian cancer after excision of endometrioma.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Fertil Steril	6. 最初と最後の頁 1432-1437.e2.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1077.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takamura M, Koga K, Izumi G, Urata Y, Nagai M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 76
2. 論文標題 Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 193-198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.12540.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi N, Yoshino O, Maeda E, Naganawa S, Harada M, Koga K, Hiraike O, Nakamura M, Tabuchi T, Hori M, Saito S, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Usefulness of T2 star-weighted imaging in ovarian cysts and tumors.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1336-1342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13056.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada M, Osuga Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Where are oncofertility and fertility preservation treatments heading in 2016?	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Future Oncol	6. 最初と最後の頁 2313-2321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/fo-2016-0161.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirano M, Wada-Hiraike O, Fu H, Akino N, Isono W, Sakurabashi A, Fukuda T, Morita Y, Tanikawa M, Miyamoto Y, Nishi Y, Yanase T, Harada M, Oishi H, Yano T, Koga K, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 The Emerging Role of FOXL2 in Regulating the Transcriptional Activation Function of Estrogen Receptor : An Insight Into Ovarian Folliculogenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reprod Sci	6. 最初と最後の頁 133-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1177/1933719116651150">https://doi.org/10.1177/1933719116651150</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 101
2. 論文標題 Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 2371-2379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2016-1515.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Yoshino O, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 428
2. 論文標題 A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol	6. 最初と最後の頁 161-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2016.03.032.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi A, Koga K, Kawana K, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Yoshida M, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 75
2. 論文標題 Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Am J Reprod Immunol	6. 最初と最後の頁 486-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.12489.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 大須賀穰
2. 発表標題 子宮筋腫の薬物治療Update
3. 学会等名 第59回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大須賀穰
2. 発表標題 生殖医療-近未来へのイノベーション-
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大須賀穰
2. 発表標題 稀少部位子宮内膜症診療ガイドラインの解説
3. 学会等名 第23回日本生殖内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yutaka Osuga
2. 発表標題 Diet and Supplements for Endometriosis
3. 学会等名 6 th Asian Congress of Endometriosis（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Osuga
2. 発表標題 Novel immune mechanism in the development of endometriosis
3. 学会等名 19th World Congress on In Vitro Fertilization in conjunction with VI. Society of Reproductive Medicine and Surgery Congress (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Osuga
2. 発表標題 Novel strategies for ART in patients with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroid.
3. 学会等名 The 11th Congress of the Pacific Society for Reproductive Medicine (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Osuga
2. 発表標題 Current problems in infertile women associated with endometriosis.
3. 学会等名 7th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yutaka Osuga
2. 発表標題 Results from a phase 2 study of Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, VS. placebo in women with endometriosis-associated pain.
3. 学会等名 World Congress of Endometriosis 2017 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Hirota, Takehiro Hiraoka, Tomoko Saito-Fujita, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga
2. 発表標題 Activated IL6-STAT3 pathway in adenomyosis
3. 学会等名 World Congress of Endometriosis 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Hirota, Tomoko Saito-Fujita, Leona Matsumoto, Hirofumi HaraguchiMitsunori Matsuo, Takehiro Hiraoka, Shun Akaeda, Tomoki Tanaka, Norihiko Takeda, Yutaka Osuga, Tomoyuki Fujii
2. 発表標題 Uterine hypoxia inducible factor contributes to blastocyst invasion by clearance of luminal epithelium at the site of blastocyst attachment
3. 学会等名 Society for the Study of Reproduction, 50th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Hirota
2. 発表標題 Medical and Surgical Treatment in Adenomyosis
3. 学会等名 18th APAGE Annual Congress 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasushi Hirota
2. 発表標題 STAT3: A Key Transcriptional Factor Not Only in Embryo Implantation but also in Endometrial Regeneration
3. 学会等名 Society for Reproductive Investigation, 65th Annual Scientific Meeting, Endometrium Satellite Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsunori Matsuo, Yasushi Hirota, Tomoko Saito-Fujita, Hirofumi Haraguchi, Shota Igaue, Leona Matsumoto, Takehiro Hiraoka, Shun Akaeda, Tomoki Tanaka, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga
2. 発表標題 Levonorgestrel Inhibits Embryo Implantation by Downregulation of Uterine LIF Expression
3. 学会等名 Society for Reproductive Investigation, 65th Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【プレスリリース】転写因子STAT3を介した子宮内膜の再構築と子宮の再生の仕組み  <a href="http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20160603-1.pdf">http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20160603-1.pdf</a>  【プレスリリース】胚が子宮内膜に浸潤する着床のメカニズムを解明  <a href="http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20180619.pdf">http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20180619.pdf</a>  【プレスリリース】子宮腺筋症と子宮内膜症併発に関連する遺伝子変異を発見 発症機構の解明に期待  <a href="https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1219/20191219.pdf">https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1219/20191219.pdf</a></p>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	廣田 泰  (HIROTA Yasushi)  (40598653)	東京大学・医学部附属病院・講師   (12601)	
研究分担者	平池 修  (WADA-HIRAIKE Osamu)  (20529060)	東京大学・医学部附属病院・准教授   (12601)	
研究分担者	甲賀 かをり  (KOGA Kaori)  (10396723)	東京大学・医学部附属病院・准教授   (12601)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平田 哲也 (HIRATA Tetsuya) (30431860)	東京大学・医学部附属病院・講師  (12601)	
研究分担者	原田 美由紀 (HARADA Miyuki) (70451812)	東京大学・医学部附属病院・講師  (12601)	