

令和 2 年 5 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19601

研究課題名（和文）着床を可能にする子宮内膜管腔上皮消失の分子機構の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of uterine luminal epithelium disappearance in the process of embryo implantation

研究代表者

廣田 泰（HIROTA, YASUSHI）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40598653

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：胚が子宮内膜に浸潤していく胚浸潤の過程で起こる子宮内膜管腔上皮の消失のメカニズムは不明であったが、本研究により、胚着床の過程のうち胚浸潤に必須の因子として、低酸素誘導因子HIF2と細胞周期抑制因子RB1を見出した。HIF2に関しては、子宮内膜間質で機能して低酸素関連シグナルを介した子宮内膜管腔上皮の間質からの剥離に作用すること、RB1に関しては、子宮内膜管腔上皮の細胞増殖を抑制し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することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では胚浸潤の異常が起こる各種の遺伝子改変マウスを用いて、その異常の詳細を横断的に解析し、胚が子宮内膜に浸潤していく過程で起こる子宮内膜管腔上皮の消失のメカニズムを解析することを通して、胚浸潤という現象を分子細胞生物学的に理解することができた。ヒト着床障害の発症機序の解明につながる可能性があり、着床障害の診断・治療への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Although disappearance of the endometrial luminal epithelium occurs during the embryo invasion, the mechanism of this event has been unclear. We newly found that hypoxia inducible factor HIF2 and cell cycle suppressor RB1 have essential roles in embryo invasion. Stromal HIF2 acts on the detachment of the endometrial luminal epithelium from the stroma via hypoxia-related signals. RB1 suppresses cell proliferation of the endometrial luminal epithelium and induces the fragmentation of epithelial cells and its trophoblast phagocytosis at the embryo attachment site.

研究分野：生殖生物学、産婦人科学

キーワード：着床 子宮内膜 胚浸潤 管腔上皮 間質 低酸素誘導因子 細胞周期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

体外受精が不妊治療として一般化し、現在では出生児の約 17 人に 1 人が体外受精によるものになっている。現在、受精卵を用いた着床前診断が臨床的応用されつつあり、この分野の研究・臨床が世界的に精力的に進められており、良好胚を形態学的ではなく遺伝学的に選別する時代が到来している。その一方で、着床障害の治療はこれまで革新的な診断・治療法が全く提案されておらず、子宮内は未だブラックボックスといえる。着床障害は体外受精において良好胚を胚移植しても妊娠しないことで定義されるが、着床障害の病態の解明、診断・治療法の確立が不妊治療の残された最後の大きな課題となっている。着床障害の原因が不明であるがために胚移植をさらに継続するしかない患者が多く存在しており、着床障害の機序の解明や新しい診断・治療法の開発を目指した基礎研究が喫緊の課題となっている。着床は、胚の子宮内腔管腔上皮への対位(胚対位)、胚の子宮内腔管腔上皮への接着(胚接着)、胚の子宮内腔間質への浸潤(胚浸潤)という3つの一連の過程で定義される。

HIF2 は低酸素で誘導される転写因子として知られる。子宮の HIF2 欠損マウス(HIF2 -loxP/Pgr-Cre)は、通常妊娠 5 日目夕(腔栓確認日=妊娠 1 日目とする)に認められる胚接着部の子宮内腔管腔上皮の消失が起きず、胚浸潤が障害され着床障害をきたす(Matsumoto L, Hirota Y, et al. JCI 2018)。胚接着部の子宮内腔管腔上皮の消失が起きないと子宮内腔間質が胚の栄養膜細胞と直接のコンタクトを取れないため、胚浸潤が起きていない可能性が考えられる。正常なマウスでは、胚接着部の子宮内腔管腔上皮が Day5 夕に消失するが、その際に子宮内腔管腔上皮のアポトーシスや上皮間葉転換(EMT)が明らかには認められない(Matsumoto L, Hirota Y, et al. JCI 2018)。過去の文献を検索しても子宮内腔管腔上皮の消失の機序は証明されておらず、その機序を解明するためには新たに仮説を立てて研究を行う必要が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、胚浸潤の過程で重要な因子に着目し、胚浸潤の異常が起こる各種の遺伝子改変マウスを用いて、その異常の詳細を横断的に解析し、胚が子宮内膜に浸潤していく過程で起こる子宮内腔管腔上皮の消失のメカニズムを解析することを通して、胚浸潤という現象を分子細胞生物学的に理解し、将来的には着床障害の診断治療への応用に繋げる。着床障害の診療におけるブレークスルーを目指した基礎研究という位置づけで研究を進める。

3. 研究の方法

本研究では、「胚浸潤の際に子宮内腔管腔上皮が間質から剥離して消失する」という仮説を立てて研究を進めた。子宮内腔管腔上皮と間質の間の基底膜にギャップが生じ、上皮を支えている細胞外基質が消失することで上皮はアンカーを失い剥離する可能性が考えられる。基底膜の消失のメカニズムを見いだすために、透過型電子顕微鏡を用いて、基底膜の消失の過程を捉えることにした。また着床時の子宮内膜上皮で起こる変化が、胚浸潤異常をきたす子宮の HIF2 欠損マウスで起こっていないことを確認し、その異常の生じる細胞の変化を組織学的にとらえることにした。子宮内腔管腔上皮消失直前の時間で子宮内膜をレーザーマイクロダイセクションで採取し、RNA-seq による transcriptome 解析を行い、子宮内腔管腔上皮消失の分子経路を選出した。また子宮の 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。

4. 研究成果

正常なマウスの着床の過程において、子宮内腔管腔上皮と間質との間の基底膜の数か所にギャップが生じ、そこに胚側の細胞であるトロホプラストが浸潤することが明らかとなった。一方で、子宮全体の HIF2 欠損マウス(HIF2 -loxP/Pgr-Cre マウス)では着床部位の子宮内膜上皮と間質とを境界する基底膜にギャップが生じず、トロホプラストの浸潤が起こらず着床障害をきたすことが示された(図 1)。すなわち、子宮の HIF2 が管腔上皮の剥離と胚浸潤をコントロールする必須因子であることが示された。また、子宮内腔管腔上皮の間質からの剥離と胚浸潤の現象は、子宮内腔間質の HIF2 欠損マウス(HIF2 -loxP/Amhr2-Cre マウス)でも同様に認められなかったが、子宮内膜上皮の HIF2 欠損マウス(HIF2 -loxP/Ltf-Cre マウス)は正常の胚浸潤と着床を示した。このことから、子宮内腔間質細胞の HIF2 が管腔上皮剥離と胚浸潤を調節していることが示された。子宮全体の HIF2 欠損マウス(HIF2 -loxP/Pgr-Cre マウス)を用いて、着床部位直下の間質をレーザーマイクロダイセクションで切除し RNA-seq を行ったところ、コントロールマウスに比して子宮の HIF2 欠損マウスで低下している分子として、LOX、MT2-MMP、VEGF、ADM を同定した。子宮内腔間質の低酸素関連シグナルが胚着床を制御する機序の詳細が示された。

また子宮の 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(RB1-loxP/Pgr-Cre マウス)を見出した。子宮の RB1 欠損マウスは妊娠 4 日目の子宮内腔管腔上皮の細胞増殖が亢進した状態を呈し、妊娠 5 日目夕において子宮内腔管腔上皮の消失を認めず胚浸潤が障害されていた。妊娠 8 日目には RB1 欠損マウスの胚はほとんど流産した。RB1 欠損マウスでは子宮内腔管腔上皮の細胞増殖が亢進し、胚浸潤が障害され、着床障害をきたすことが判明した。透過型電子顕微鏡で妊娠 5 日目夕の着床部位を観察すると、コ

ントロールマウスでは子宮内膜管腔上皮細胞の細胞質が断片化しトロホブラストにより貪食される像を認めたが、RB1 欠損マウスにおいては胚が管腔上皮に接着しているのみで上皮細胞の貪食像を認めなかった。RB 1 が欠損した子宮内膜管腔上皮の細胞増殖亢進の分子機構を調べるために、レーザーマイクロダイセクションを用いて妊娠 4 日目の子宮内膜管腔上皮を抽出し、RNA-seq 解析を行った。RB 1 が欠損した子宮内膜管腔上皮では細胞周期関連因子の中で CDKN1a と CDKN2c の発現が低下していた。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、管腔上皮のトロホブラストによる貪食により管腔上皮の消失をきたしている可能性が推測された。

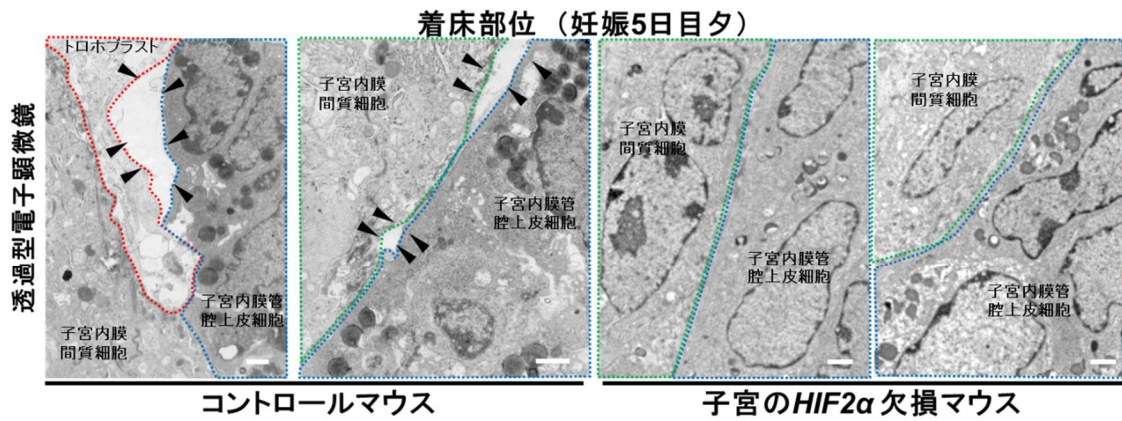


図1. 着床部位における子宮内膜管腔上皮の剥離とトロホブラストの浸潤は子宮のHIF2αに調節されている。 矢頭, 子宮内膜管腔上皮と間質の間のギャップ形成.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Matsumoto Leona, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Takeda Norihiko, Tanaka Tomoki, Hiraoka Takehiro, Akaeda Shun, Fujita Hidetoshi, Shimizu-Hirota Ryoko, Igau 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 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 2019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 ~ 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 Azhary 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 Isono Wataru, Wada-Hiraike Osamu, Akino Nana, Terao Hiromi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 The efficacy of non-assisted reproductive technology treatment might be limited in infertile patients with advanced endometriosis in their 30s	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 368 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13826	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 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 198499 ~ 198499
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 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 Hirota Yasushi	4. 巻 66
2. 論文標題 Progesterone governs endometrial proliferation-differentiation switching and blastocyst implantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 199 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0431	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 福井大和、廣田泰	4. 巻 25
2. 論文標題 【妊娠成立過程における最近のトピックス】胚接着、胚浸潤の分子機構に関する最新知見とその解明への展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hormone Frontier In Gynecology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 58
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 Matsuo Mitsunori, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Fujita Hidetoshi, Saito-Fujita Tomoko, Kaku Tetsuaki, Gebriil Mona, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Tanaka Tomoki, Haraguchi Hirofumi, Saito-Kanatani Mayuko, Shimizu-Hirota Ryoko, Takeda Norihiko, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 161
2. 論文標題 Levonorgestrel Inhibits Embryo Attachment by Eliminating Uterine Induction of Leukemia Inhibitory Factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqz005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqz005	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 Fukui Yamato, Hirota Yasushi, Matsuo Mitsunori, Gebriil 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 Sekulovski Nikola, Whorton Allison E, Tanaka Tomoki, Hirota Yasushi, Shi Mingxin, MacLean James A, de Mola Julio Ricardo Loret, Groesch Kathleen, Diaz-Sylvester Paula, Wilson Teresa, Hayashi Kanako	4. 巻 102
2. 論文標題 Niclosamide suppresses macrophage-induced inflammation in endometriosis†	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 1011 ~ 1019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iaaa010	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 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Tokita Yohei, Matsumoto Takashi, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 139
2. 論文標題 The effects of tokishakuyakusan, a traditional Japanese medicine (kampo), ferulic acid and paeoniflorin, on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103104 ~ 103104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103104	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 Azhary Jerilee M K, Harada Miyuki, Kunitomi Chisato, Kusamoto Akari, Takahashi Nozomi, Nose Emi, Oi Nagisa, Wada-Hiraike Osamu, Urata Yoko, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 161
2. 論文標題 Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa015	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 Kunitomi Chisato, Harada Miyuki, Takahashi Nozomi, Azhary Jerilee M K, Kusamoto Akari, Nose Emi, Oi Nagisa, Takeuchi Arisa, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 40 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaz066	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 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 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 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 Abe H, Takeda N, Isagawa T, Semba H, Nishimura S, Morioka MS, Nakagama Y, Sato T, Soma K, Koyama K, Wake M, Katoh M, Asagiri M, Neugent ML, Kim JW, Stockmann C, Yonezawa T, Inuzuka R, Hirota Y, Maemura K, Yamashita T, Otsu K, Manabe I, Nagai R, Komuro I.	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10859-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 -

1. 著者名 Deng Wenbo, Yuan Jia, Cha Jeeyeon, Sun Xiaofei, Bartos Amanda, Yagita Hideo, Hirota Yasushi, Dey Sudhansu K.	4. 巻 27
2. 論文標題 Endothelial Cells in the Decidual Bed Are Potential Therapeutic Targets for Preterm Birth Prevention	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1755 ~ 1768. e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.04.049	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 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 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Yasushi Hirota
2. 発表標題 Key regulators in embryo implantation: Lessons from mice
3. 学会等名 75th Korean Society for Reproductive Medicine Annual Meeting 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasushi Hirota
2. 発表標題 Progesterin Therapy and Uterus-sparing Surgery for Adenomyosis
3. 学会等名 2018 Taiwan Endometriosis Society Expert Meeting in Taipei (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasushi Hirota
2. 発表標題 Pathophysiology of Adenomyosis: Relationship to thrombophilia and uterine infection
3. 学会等名 2018 Taiwan Endometriosis Society Expert Meeting in Taichung (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018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 廣田泰
2. 発表標題 子宮内膜による胚の接着・浸潤の調節
3. 学会等名 第15回日本A-PART学術講演会 シンポジウム「胚の着床機構について考える」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 胚接着・浸潤過程を調節する仕組み～黄体ホルモンを取り巻く役者たち～
3. 学会等名 第20回 横浜ART研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 子宮内環境の適正化
3. 学会等名 第135回関東連合産科婦人科学会学術集会 生殖シンポジウム non-ART vs ART (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 内分泌疾患と不妊治療の基礎と臨床：内分泌疾患と女性不妊症
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yasushi Hirota	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 173
3. 書名 Uterine Fibroids and Adenomyosis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【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 http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20180619.pdf 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 https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1219/20191219.pdf</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	藤田 知子 (Saito-Fujita Tomoko) (60375441)	東京大学・医学部附属病院・特任研究員 (12601)	