

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：32665

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2018～2023

課題番号：18KK0256

研究課題名（和文）受精/初期発生場としての卵管：その生理機能の分子論的検証と臨床応用への基盤構築

研究課題名（英文）Oviduct as the site of fertilization and early embryonic development: Verification of its physiological functions using genetically engineering hamster model for clinical application

研究代表者

荒木 慶彦 (ARAKI, Yoshihiko)

日本大学・医学部・客員教授

研究者番号：70250933

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では卵管液性因子と受精・初期胚の連関を、OVGP1（卵管液性因子の一つ）ノックアウト（KO）ハムスターの生殖能について解析し、以下のことを明らかにした：(1) 雌KOハムスターは完全不妊になり産仔は得られない；(2) 雄KO精子は正常妊孕性を有す；(3) その受精は成立するものの、受精卵は光顕・電顕レベルで異常所見が認められる；(4) その着床数は明らかに少なくなる（初期胚発生は異常が多いが一部は着床する）；(5) 着床しても胚は異常発育し、最終的には胚性致死になるため産仔は得られない；(6) KO卵巣をWTへ移植するとKO卵由来の産仔は生まれるが、逆の実験では生まれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果はマウス同様に極めて繁殖力の高いハムスターでは、in vivoでその胚初期発生にOVGP1を介した極めて重要な生理的イベントが卵管内で行われていることを示した。即ち、受精卵（分化全能性細胞）の運命は遺伝的に決まるだけでなく、着床までの卵管微小環境が正常な発育のために極めて大きな意味を持つことを強く示唆する動物モデルを世界で初めて樹立した。受精直後の哺乳類初期胚発生における微小環境の意味を分子レベルで理解する上で、今後この動物モデルを用いて基礎・臨床的に重要な知見を得る可能性が大いに期待される。

研究成果の概要（英文）：The oviductal lumen is a specialized chamber that provides an environment that strictly regulates fertilization and early embryogenesis, but the regulatory mechanisms to gametes and zygotes are unclear. We evaluated the oviductal regulation of early embryonic development using Ovgp1-knockout (KO) golden hamsters. The experimental results revealed the following: (1) female Ovgp1-KO failed to produce litters; (2) in the oviducts of Ovgp1-KO, fertilized eggs were sometimes identified, but their morphology showed abnormal features; (3) the number of implantations in the Ovgp1-KO was low; (4) even if implantations occurred, the embryos developed abnormally and eventually died; and (5) Ovgp1-KO female ovaries transferred to wild-type females resulted in the production of Ovgp1-KO egg-derived OVGP1-null litters, but the reverse experiment did not. This animal model shows that the fate of the zygote is determined not only genetically, but also by the surrounding oviductal microenvironment.

研究分野：生殖生物学

キーワード：哺乳類 卵管 ハムスター 遺伝子編集 受精 着床 初期胚発生

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類の受精卵/初期胚は、胎盤を含めた全臓器に分化できる究極的な全能性の (totipotent) 細胞である。その分化・増殖は通常卵管内腔で進行し、子宮に着床し妊娠が成立する。卵管腔は外界と交通している「体外」であり、その上皮・内腔には恒常性を保つために、免疫細胞をはじめとした生体防御機構が存在する。また、多分化能を有する胚の発生を浮遊状態のまま厳密に制御する特殊な器官であり、その微小環境における液性因子/胚のクロストーク機構の研究は細胞生物学的に極めて重要である。一般に幹細胞はニッチと呼ばれる特定の場に接着して増殖・分化の調節を受ける一方で、循環系などにも種々の幹細胞が存在する。しかし、これら浮遊状態の幹細胞を含めた多能分化性細胞群に対する調節機構は不明な点が多い。

哺乳類の体外受精 (IVF) は、Yanagimachi と Chang によりその成分組成が明確な培養液を使用することによりゴールデンハムスター (*Mesocricetus auratus*) を動物モデルとして初めて開発された<sup>1</sup>。この理論・方法論は、その後ヒトの IVF-胚移植 (ET) 法開発の基本原則へと発展した<sup>2</sup>。IVF-ET は、特にヒトの不妊治療として現在世界中で行われている。具体的には卵管を通さずに卵巣から直接卵を採取後、受精させ、試験管 (培養皿) で培養した後、経腔的に子宮腔内に移植する。従って、ヒトの IVF-ET においては現在においても卵管因子は必ずしも必要ではないと一般的には考えられている。このため卵管の生殖生理に焦点を当てた研究は、特にこの 20 年間はほとんど行われていなかった。しかしながら、有性生殖における受精と初期胚発生の本来の部位である卵管 (またはその相同器官) は、下等脊椎動物および哺乳類のいずれにおいても広く保存されている<sup>3-5</sup>。一般に地球上の生命体は一部の例外を除いては殆どが有性生殖をその生殖戦略として採っており、これら生物の起源が少なくとも 6 億年前のカンブリア紀にまで遡る<sup>6-7</sup> ことから考察しても、有性生殖の機構は生物共通の生理機構として極めて興味深い。これら事実を基盤として仮説を展開すると、卵管は生殖過程において、まだ知られていない重要な生理学的機能を有している可能性があるかと推論できる。

これまでの研究により、性ホルモンの周期的変動と卵管の形態および機能との関連は、この器官の生殖生理学の包括的研究の必要性を浮き彫りにしている<sup>8,9</sup>。一方、IVF-ET に使用されている培養液は、卵管および子宮体液の組成に基づいて開発されてきた長い歴史がある<sup>10-12</sup>。卵管液にはグルコース、無機塩、成長因子、ホルモンなどが含まれていることはわかっていたが、これらの培養液が開発された当時は、そのタンパク質 (即ち卵管液の主成分) についてはほとんど知られていなかった。そのため、血清成分を卵管液成分の代用として使用されてきた。

治療としての IVF-ET の目的は、理想的には生体内の卵管微小環境を医学的な観点から可能な限り忠実に再現することである。また、哺乳類を含むほとんどの有性生殖種において受精と初期胚発生の場である卵管の生殖生理を解明することは、医学的応用のみならず、基礎生物学的にも極めて重要な研究課題である。

## 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、卵管の生殖生理学的役割を明らかにすることである。その嚆矢として卵管液性因子の主成分であるエストロゲン依存性 Oviductal Glycoprotein 1 (OVGP1) に焦点を絞り、この糖タンパク質が *in vivo* での生殖過程においてどのような影響を及ぼすかを検証することである。OVGP1 は研究代表者が 40 年に亘って遺伝子・分子両側面から様々な動物種で多角的に研究を進めてきた分子

である。これまで哺乳動物ではほぼマウスだけに限られていた遺伝子相同組換え技術を他動物に応用するにあたり、その最適な標的の一つであることを推定できるこれまでの様々な知見の積み重ねがあったため、ゴールデンハムスターをモデルとして用いることにした。

### 3. 研究の方法

CRISPR-Cas9 法を用いて *Ovgp1* (OVGP1 をコードする遺伝子) ノックアウト (KO) ハムスターを複製し、それらの生殖能を野生型 (WT) ハムスターと多角的に比較検討した。

### 4. 研究成果

主な研究成果は以下とおりである：

- (1) *Ovgp1*-KO の雌のハムスターからは産仔が得られなかった (完全不妊になった)
- (2) 雄 KO 精子は WT 同様に正常な妊孕性を有す
- (3) *Ovgp1*-KO 卵は、受精は成立するものの、受精後光顕・電顕レベルで異常所見が認められる
- (4) *Ovgp1*-KO の着床数は明らかに少なくなる (初期胚発生は異常が多いが、一部は着床する)
- (5) *Ovgp1*-KO 雌には着床したとしても、胚の発育は異常で、最終的には胚性致死になる
- (6) *Ovgp1*-KO 雌の卵巣を WT 雌に移植すると、*Ovgp1*-KO 卵由来の産仔が産まれたが、逆の実験では産まれない

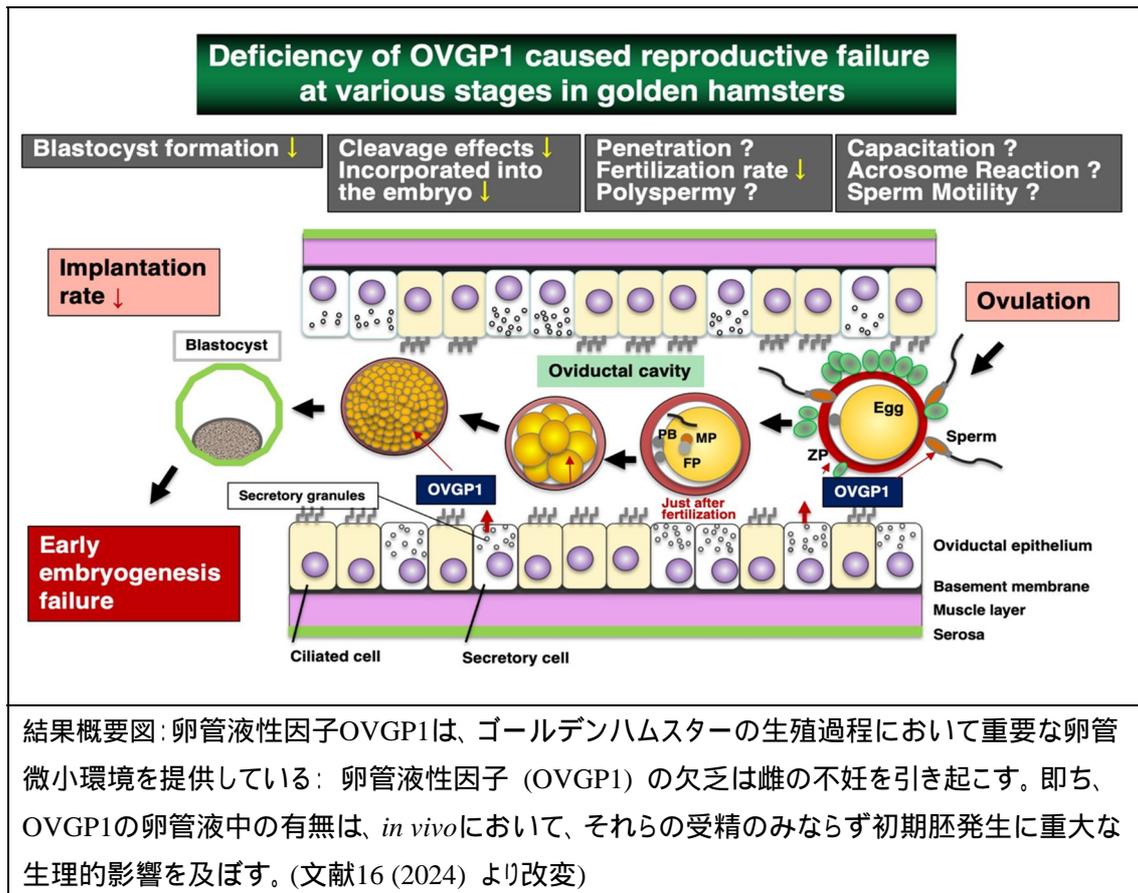
これらの結果は、OVGP1 が介在する生理的事象が、受精から初期胚発生に至るまで、生体内での生殖過程に極めて重要であることを示唆している。この動物モデルは、受精卵の運命が遺伝的に決定されるだけでなく、それら周囲の卵管微小環境によっても決定されることを明確に示している。

哺乳類の初期発生研究は、遺伝子組換え技術が出現する以前から、主にマウスモデルで行われてきた。これは、この種の胚盤胞が単純な化学組成の培地を用いて容易に研究できるためである。マウスの胚は特に体外培養に適しており、胚盤胞形成の条件はこのような研究において比較的早く確立された。対照的に、体外受精後の 2 細胞ブロックを解除する体外培養条件の解明は、ハムスターではかなり長い時間を要した<sup>13</sup>。

現在ではハムスターの細胞を胚盤胞まで培養し、ET で産仔を得ることが可能<sup>14</sup>であるが、これらの実験に使用される未受精卵は、ハムスターであれマウスであれ、排卵後の卵管から採取される。言い換えれば、これらの卵は体外培養の前に卵管因子に (実験的には) 暴露されている。従って、卵管や子宮の微小環境に応じて、胚はその初期発生に重要であると思われる様々な細胞生物学的制御機構を受けている可能性がある。このことは、初期胚と女性生殖管の上皮との *in vivo* での相互作用が重要であることを示唆している。即ち、初期胚 (未分化の全能性細胞) はがん細胞よりも高い分裂能を持っているがその発生は厳密に制御されているという事実から推測される (このことは、ヒトの場合、がん細胞が同じ妊娠期間の胎児組織と同じ重さまで増殖する例は殆どないという事実が証明している)。

結論：卵巣の卵子を培養液中で受精させ、経腔的に子宮腔に移植し、その後着床させる IVF-ET が不妊治療として行われているが、ヒトの卵管の生殖生理は、ヒトと実験動物では条件が微妙に異なるため、その存在意義は長い間軽視されてきた。しかし、受精および初期胚発生の部位である卵管 (およびその相同器官) は、哺乳類のみならず脊椎動物にも広く保存されていることから、この器官は (胚発生の長期予後を含め) まだ知られていない重要な生理機能を有していると推測される。この観点から、主要

卵管因子の一つ OVGP1 が欠損すると受精障害～初期胚致死という明確な表現型を示すハムスターモデルを確立したことは、卵管の生理的意義を評価する上で重要である。本研究で得られた *Ovgp1*-KO ハムスターと相同遺伝子 KO マウス<sup>15</sup>との生殖過程の分子的比較は、哺乳類の生殖メカニズムの解明に応用できる。現在、このような KO 動物を用いた広範な分子動態の研究が進行中である。OVGP1 を中心とした今後の研究は、生物学的に重要な生殖に関する基礎データを集積できると考える。さらに原因不明の早期受精障害や、妊娠初期の胎児発育障害（不育症）による不妊の病態解明など応用研究に発展することが大いに期待される。



## 文献

1. Yanagimachi R, Chang MC. Fertilization of hamster eggs in vitro. *Nature* 1963;200:281-282. doi: 10.1038/200281b0
2. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature* 1969;221(5181):632-635. doi: 10.1038/221632a0
3. Yin Y, Ma L. Development of the mammalian female reproductive tract. *J Biochem* 2005;137(6):677-683. doi: 10.1093/jb/mvi087
4. Mullen RD, Behringer RR. Molecular genetics of Müllerian duct formation, regression and differentiation. *Sex Dev* 2014;8(5):281-296. doi: 10.1159/000364935
5. Zhan Y, Jiang H, Wu Q, Zhang H, Bai Z, Kuntner M, Tu L. Comparative morphology refines the conventional model of spider reproduction. *PLoS One* 2019;14(7): e0218486. doi: 10.1371/journal.pone.0218486

6. Araki Y, Yoshitake H, Yamatoya K, Fujiwara H. An overview of sex and reproductive immunity from an evolutionary/anthropological perspective. *Immunol Med* 2021;44(3):152-158. doi: 10.1080/25785826.2020.1831219
7. Araki Y. Embryos, cancers, and parasites: Potential applications to the study of reproductive biology in view of their similarity as biological phenomena. *Reprod Med Biol* 2022;21(1):e12447. doi: 10.1002/rmb2.12447
8. Winuthayanon W, Bernhardt ML, Padilla-Banks E, Myers PH, Edin ML, Lih FB, Hewitt SC, Korach KS, Williams CJ. Oviductal estrogen receptor  $\alpha$  signaling prevents protease-mediated embryo death. *eLife* 2015;4:e10453. doi: 10.7554/eLife.10453
9. Barton BE, Herrera GG, Anamthathmakula P, Rock JK, Willie A, Harris EA, Takemaru KI, Winuthayanon W. Roles of steroid hormones in oviductal function. *Reproduction* 2020;159(3):R125-R137. doi: 10.1530/REP-19-0189
10. Quinn P, Kerin JF, Warnes GM. Improved pregnancy rate in human in vitro fertilization with the use of a medium based on the composition of human tubal fluid. *Fertil Steril* 1985;44(4):493-498. doi: 10.1016/s0015-0282(16)48918-1
11. Quinn P, Warnes GM, Kerin JF, Kirby C. Culture factors affecting the success rate of in vitro fertilization and embryo transfer. *Ann N Y Acad Sci* 1985;442:195-204. doi: 10.1111/j.1749-6632.1985.tb37520.x
12. Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J. Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 1996;65(2):349-53. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58097-2
13. Schini SA, Bavister BD. Two-cell block to development of cultured hamster embryos is caused by phosphate and glucose. *Biol Reprod* 1988;39(5):1183-1192. doi: 10.1095/biolreprod39.5.1183
14. Seshagiri PB, Vani V. Enabling Hamster Embryo Culture System: Development of Preimplantation Embryos. *Methods Mol Biol* 2019;2006:45-61. doi: 10.1007/978-1-4939-9566-0\_4
15. Araki Y, Nohara M, Yoshida-Komiya H, Kuramochi T, Ito M, Hoshi H, Shinkai Y, Sendai Y. Effect of a null mutation of the oviduct-specific glycoprotein gene on mouse fertilization. *Biochem J* 2003;374(2):551-557. doi: 10.1042/BJ20030466
16. Yamatoya K, Kurosawa M, Hirose M, Miura Y, Taka H, Nakano T, Hasegawa A, Kagami K, Yoshitake H, Goto K, Ueno T, Fujiwara H, Shinkai Y, Kan FWK, Ogura A, Araki Y. The fluid factor OVGPI provides a significant oviductal microenvironment for the reproductive process in golden hamster. *Biol Reprod* 2024;110(3):465-475. doi: 10.1093/biolre/ioad159

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Araki Yoshihiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Embryos, cancers, and parasites: Potential applications to the study of reproductive biology in view of their similarity as biological phenomena	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12447
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rmb2.12447	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 Okubo Mitsuo, Furuta Yoshiaki, Nakamura Yuki, Osawa Toshiya, Tada Naoki, Sawada Tomohiro, Yamatoya Kenji, Sekiguchi Yasunobu, Araki Yoshihiko, Miyake Kazunori, Noguchi Masaaki, Komatsu Norio, Ohsaka Akimichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Threshold for optimal administration of plerixafor in autologous peripheral blood stem cell collections through CD34+ cell monitoring based on the experience from two Japanese university hospitals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 687 ~ 696
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1744-9987.13614	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 Wakabayashi Ichiro, Yanagida Mitsuaki, Araki Yoshihiko	4. 巻 44
2. 論文標題 Associations of cardiovascular risk with circulating peptides related to hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1641 ~ 1651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41440-021-00747-6	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 Araki Yoshihiko、Miura Yoshiki、Fujiwara Hiroshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Exploration of novel biomarkers for hypertensive disorders of pregnancy by comprehensive analysis of peptide fragments in blood: their potential and technologies supporting quantification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)	6. 最初と最後の頁 44 ~ 51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/ccIm-2021-0713	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 Sendo Fujiro、Yoshitake Hiroshi、Araki Yoshihiko	4. 巻 66
2. 論文標題 Targeting of neutrophil activation in the early phase of the disease for prevention of Coronavirus disease 19 severity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 264 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12978	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 荒木慶彦	4. 巻 70
2. 論文標題 感染症パンデミックの実体験から見たウイルスと人間の共生 -医学教育における本質論を意識した雑学の勧め-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床検査医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 169 ~ 174
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 Fujiwara Hiroshi、Ono Masanori、Sato Yukiyasu、Imakawa Kazuhiko、Iizuka Takashi、Kagami Kyosuke、Fujiwara Tomoko、Horie Akihito、Tani Hirohiko、Hattori Akira、Daikoku Takiko、Araki Yoshihiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Promoting Roles of Embryonic Signals in Embryo Implantation and Placentation in Cooperation with Endocrine and Immune Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21051885	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 Araki Yoshihiko、Yanagida Mitsuaki	4. 巻 94
2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy: Strategy to develop clinical peptide biomarkers for more accurate evaluation of the pathophysiological status of this syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Clinical Chemistry	6. 最初と最後の頁 1~30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.acc.2019.07.007	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 Yoshitake Hiroshi、Araki Yoshihiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of the Glycosylphosphatidylinositol-Anchored Protein TEX101 and Its Related Molecules in Spermatogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21186628	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 Araki Yoshihiko、Yoshitake Hiroshi、Yamatoya Kenji、Fujiwara Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 An overview of sex and reproductive immunity from an evolutionary/anthropological perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 152~158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2020.1831219	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 Araki Yoshihiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Commentary on a "Strategy to develop clinical peptide biomarkers for more accurate evaluation of the pathophysiological status of hypertensive disorders of pregnancy"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinics in Mother and Child Health	6. 最初と最後の頁 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2090-7214.21.18.370	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 Yanagida Mitsuaki, Hamamura Kensuke, Takamori Kenji, Araki Yoshihiko	4. 巻 56
2. 論文標題 The simultaneous quantification of candidate serum biomarker peptides for hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 457 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563219839084	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 Tanaka Ken, Tanaka Toshiaki, Nakano Tomoyuki, Hozumi Yasukazu, Yanagida Mitsuaki, Araki Yoshihiko, Iwazaki Kiyoshi, Takagi Michiaki, Goto Kaoru	4. 巻 65
2. 論文標題 Knockdown of DEAD-box RNA helicase DDX5 selectively attenuates serine 311 phosphorylation of NF- B p65 subunit and expression level of anti-apoptotic factor Bcl-2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cellular Signalling	6. 最初と最後の頁 109428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2019.109428	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 Oda-Sakurai Risako, Yoshitake Hiroshi, Miura Yoshiki, Kazuno Saiko, Ueno Takashi, Hasegawa Akiko, Yamatoya Kenji, Takamori Kenji, Itakura Atsuo, Fujiwara Hiroshi, Takeda Satoru, Araki Yoshihiko	4. 巻 158
2. 論文標題 NUP62: the target of an anti-sperm auto-monoclonal antibody during testicular development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 503 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-19-0333	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 Yamatoya Kenji, Kousaka Marika, Ito Chizuru, Nakata Kazuya, Hatano Masahiko, Araki Yoshihiko, Toshimori Kiyotaka	4. 巻 102
2. 論文標題 Cleavage of SPACA1 regulates assembly of sperm-egg membrane fusion machinery in mature spermatozoa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 750 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioz223	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 Fujiwara Hiroshi, Matsumoto Hisanori, Sato Yukiyasu, Horie Akihito, Ono Masanori, Nakamura Mitsuhiro, Mizumoto Yasunari, Kagami Kyosuke, Fujiwara Tomoko, Hattori Akira, Maida Yoshiko, Daikoku Takiko, Imakawa Kazuhiko, Araki Yoshihiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Factors Regulating Human Extravillous Trophoblast Invasion: Chemokine-peptidase and CD9-integrin Systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Current Pharmaceutical Biotechnology	6. 最初と最後の頁 764 ~ 770
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1389201019666181029164906	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 荒木慶彦、柳田光昭	4. 巻 47
2. 論文標題 ペプチドームを基盤とする疾患診断法 - 現状・展望及びその検査医学的技術限界 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床化学	6. 最初と最後の頁 243 ~ 249
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 Yamatoya Kenji, Kurosawa Masaru, Hirose Michiko, Miura Yoshiki, Taka Hikari, Nakano Tomoyuki, Hasegawa Akiko, Kagami Kyosuke, Yoshitake Hiroshi, Goto Kaoru, Ueno Takashi, Fujiwara Hiroshi, Shinkai Yoichi, Kan Frederick W K, Ogura Atsuo, Araki Yoshihiko	4. 巻 110
2. 論文標題 The fluid factor OVGP1 provides a significant oviductal microenvironment for the reproductive process in golden hamster	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 465 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioad159	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 Nitta Hideaki, Takizawa Haruko, Mitsumori Toru, Iizuka-Honma Hiroko, Araki Yoshihiko, Fujishiro Maki, Tomita Shigeki, Kishikawa Satsuki, Hashizume Akane, Sawada Tomohiro, Okubo Mitsuo, Sekiguchi Yasunobu, Ando Miki, Noguchi Masaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Possible New Histological Prognostic Index for Large B-Cell Lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12196324	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 Wakabayashi Ichiro, Sotoda Yoko, Hirooka Shigeki, Orita Hiroyuki, Yanagida Mitsuaki, Araki Yoshihiko	4. 巻 376
2. 論文標題 Peptides associated with hypertensive disorders of pregnancy as possible biomarkers for severity of lower extremity arterial disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Atherosclerosis	6. 最初と最後の頁 63～70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.002	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 Takizawa Haruko, Araki Yoshihiko, Fujishiro Maki, Tomita Shigeki, Kishikawa Satsuki, Hashizume Akane, Mitsumori Toru, Nitta Hideaki, Iizuka-Honma Hiroko, Sawada Tomohiro, Okubo Mitsuo, Sekiguchi Yasunobu, Ando Miki, Noguchi Masaaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Role of TGF-beta1 and TNF-alpha1 produced by neoplastic cells in the pathogenesis of fibrosis in patients with hematologic neoplasms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 83～89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.22044	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 Ninomiya Ishin, Yamatoya Kenji, Mashimo Keitaro, Matsuda Akira, Usui-Ouchi Ayumi, Araki Yoshihiko, Ebihara Nobuyuki	4. 巻 63
2. 論文標題 Role of Oncostatin M in the Pathogenesis of Vernal Keratoconjunctivitis: Focus on the Barrier Function of the Epithelium and Interleukin-33 Production by Fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Investigative Ophthalmology and Visual Science	6. 最初と最後の頁 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.63.13.26	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 ゴールデンハムスター：実験動物モデルとして その「温故知新」
3. 学会等名 第69回日本実験動物学会総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 ペプチドームは次世代バイオマーカーに成り得るか?
3. 学会等名 日本臨床検査専門医会第1回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 全能性幹細胞が体内微小環境で受ける影響：卵管液性因子による初期胚の運命制御機構の存在
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 胎生 - この摩訶不思議な生殖戦略 -
3. 学会等名 第61回日本卵子学会学術集会・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 生命の進化から見たヒト女性の生殖生理 - その本質と倫理的限界を考える -
3. 学会等名 第29回母乳育児シンポジウム・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 地球規模の感染症の歴史を振り返って、ウイズコロナ社会の今、医学生に教育すべきこと
3. 学会等名 第68回日本臨床検査医学会学術集会・日本医学会連合加盟学会連携フォーラム・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Araki Y.
2. 発表標題 What is/are the essential molecule(s) for life? - Evaluation of gene modification technologies from the viewpoint of gene maintenance -
3. 学会等名 Special Symposium in Commemoration of Dr. Susumu Ohno 20 years following his passing: Evolution, Reproduction and Immune Recognition (Cancelled due to SARS-CoV2 pandemic) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Oda R, Yoshitake H, Kazuno S, Miura Y, Ueno T, Sakuraba M, Takamori K, Hasegawa A, Fujiwara H, Takeda S, Araki Y.
2. 発表標題 Bisecting GlcNAc, the molecular epitope of an anti-sperm auto-antibody, Ts4 : Its morphological characteristics and identification of the candidate glycoprotein(s) possessing the sugar moiety in mice.
3. 学会等名 Society for the Study of Reproduction, 51st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamatoya K, Kousaka M, Ito C, Yanagida M, Araki Y, Toshimori K.
2. 発表標題 SPACA1 cleavage during acrosome reaction allows for translocation of IZUM01 to the equatorial segment.
3. 学会等名 Society for the Study of Reproduction, 51st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小田理沙子、吉武 洋、數野彩子、三浦芳樹、上野隆、櫻庭真弓、高森建二、長谷川昭子、藤原 浩、竹田 省、荒木慶彦
2. 発表標題 CD73: パイセクト型N-アセチルグルコサミン糖鎖構造を認識する抗精子自己抗体Ts4の精巢内生殖細胞における標的候補分子
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 受精・着床・胚発育における卵管微小環境の果たす役割 -卵管の生理学的機能について-
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会学術講演会・総会・教育講演（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 生命科学からみる分娩における報酬系回路について - 陣痛の意味と側に寄りそう助産師の役割
3. 学会等名 第79回日本助産師学会・教育講演「社会学・生命科学の分野から」（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 荒木慶彦
2. 発表標題 産婦人科臨床と基礎医学の接点 - 癌・初期胚・寄生虫は実に似ている！-
3. 学会等名 福島県産科婦人科学会秋季学術集会・特別講演（招待講演）
4. 発表年 2022年

## 〔図書〕 計1件

1. 著者名 Araki Y, Yanagida M. (Ed. Macowski GS)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Academic Press/Elsevier, London, United Kingdom	5. 総ページ数 328
3. 書名 Advances in Clinical Chemistry, vol 94.	

## 〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Laeverinを用いたPSTT（胎盤部トロホプラスト腫瘍）の検出	発明者 藤原浩、荒木慶彦	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-045882	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

## 〔取得〕 計0件

## 〔その他〕

Juntendo Univ., Yoshihiko Araki MD, DMedSci. <a href="https://www.juntendo.ac.jp/english/department/gra/gender_specific_medicine/araki.html">https://www.juntendo.ac.jp/english/department/gra/gender_specific_medicine/araki.html</a>
---

## 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	小倉 淳郎 (OGURA Atsuo) (20194524)	国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・室長  (82401)	
研究分担者	眞貝 洋一 (SHINKAI Yoichi) (20211972)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員  (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	藤原 浩  (FUJIWARA Hiroshi)  (30252456)	金沢大学・医学系・教授    (13301)	
研究分担者	鏡 京介  (KAGAMI Kyosuke)  (80748616)	金沢大学・附属病院・医員    (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
カナダ	Queen's University			