

令和 5 年 9 月 16 日現在

機関番号：12601  
研究種目：基盤研究(B)（一般）  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19H03796  
研究課題名（和文）子宮のメカノバイオシステム解析と着床の制御

研究課題名（英文）Mechano-bio system in the uterus

## 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） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：胚接着、胚浸潤という過程を経て着床が成立する。本研究により、高用量プロゲステロンが子宮内膜のLIF低下を誘導し胚接着を障害すること、LIFの下流の転写因子であるSTAT3が子宮内膜上皮および間質でそれぞれ異なった経路を調節して胚接着を調節していること、子宮内膜間質のHIFがMMPなどを介して上皮消失を誘導し、胚浸潤を制御していること、エピゲノムを調節するEZH2-PRC2-H3K27me3経路が子宮内膜間質の細胞周期と終末分化を調節し、胚浸潤を調節していること、が新たに解明された。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

受精卵（胚）が子宮内膜へ生着する着床という妊娠開始の現象が成立する仕組みは未だ不明のままであり、生殖医療という臨床的な観点だけでなく基礎生物学・発生学の観点からも研究が必要とされていた。本研究では、マウスモデルやヒト臨床検体を用いて、不妊症のうち、胚移植の反復不成功で定義される着床不全が起こる機序を示すことができた。研究を通じて、新たな着床不全の診断法・治療法や新たな避妊法の開発のための学術的基盤を確立することができた。

研究成果の概要（英文）：Embryo implantation is established through the process of embryo attachment and embryo invasion. This study revealed the following findings:

(1) High-dose progestin induces a decrease in endometrial LIF and impairs embryo attachment. (2) STAT3, a transcription factor downstream of LIF, regulates different pathways in the endometrial epithelium and stroma to regulate embryo attachment. (3) HIF2a in the endometrial stroma induces epithelial detachment from the stroma and governs embryo invasion. (4) EZH2-PRC2-H3K27me3 pathway epigenetically regulating gene transcription controls embryo invasion through the cell cycle and the terminal differentiation of the endometrial stroma. These findings newly clarified the detail mechanisms of embryo implantation.

研究分野：産婦人科学

キーワード：胚着床 着床不全 マウスモデル 胚接着 胚浸潤 LIF-STAT3 HIF EZH2-PRC2-H3K27me3

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠開始の現象である受精卵の子宮への着床がどのように起こるのか未だ不明のままであり、生殖医療という臨床的な観点だけでなく基礎生物学・発生学の観点からも研究が必要とされている。受精卵が着床する子宮内膜は月経周期で特徴的な蠕動運動を示す。月経から排卵までの時期(増殖期)には子宮内膜蠕動運動が増加していることから、子宮内膜への力学的負荷が増していることが推測される。本研究者らはこれまで、ヒト子宮内膜間質細胞への引張負荷が着床シグナルの発現を増強すること、子宮筋腫により子宮内膜蠕動運動が高頻度化し着床障害の原因になりうることを示し、子宮において正常な着床能を維持するために物理刺激・メカニカルストレスが深く関与していることを明らかにしてきた。時間空間的に制御されたメカニカルストレス刺激が、着床成立のために重要な役割を果たしているかと推察される。

### 2. 研究の目的

本研究では、着床に関わる機能的因子に着目し、メカノバイオロジーや転写因子等の観点からの着床の機序およびその異常によって起こる不妊のメカニズムを解明することを目的として行う。不妊メカニズム解析を行い、着床障害の診断・治療や避妊法の開発という臨床応用に将来繋げるための学術的基盤を創出する。

### 3. 研究の方法

黄体ホルモン投与不妊マウスモデル、子宮における Hypoxia-inducible factor 2 (HIF 2 ) 遺伝子欠損マウス、子宮における signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) 遺伝子欠損マウス、子宮における retinoblastoma (RB) 遺伝子欠損マウス、子宮における enhancer of zeste homolog 2 (Ezh2) 遺伝子欠損マウスを用いて、着床の表現型を調べ、着床の機序の解析を行った。着床期のヒト子宮内膜(ホルモン補充周期で子宮内膜を作成し着床期であるプロゲステロン補充7日目の子宮内膜)を用いて遺伝子発現を RNA-seq で確認し、生検後の胚移植で妊娠した群(妊娠群)と妊娠しなかった群(着床不全群)に分けて、遺伝子発現プロファイルを調べた。

### 4. 研究成果

野生型マウスに対し排卵直後から着床直前までプロゲステロン(合成プロゲステロンであるレボノルゲストレル(levonorgestrel, LNG)および天然型プロゲステロン(progesterone, P4))を投与し胚接着を調べたが、LNG・P4のいずれも高用量の投与で胚接着が阻害された。LNG・P4投与マウスにおいて胚接着に必須因子であるLIFの発現が低下していた。LIFを追加で投与すると胚接着が改善したことから、高用量のプロゲステロン投与がLIF低下を誘導し胚接着を障害することが示された。

子宮全体のHIF2欠損マウスは胚浸潤の異常により完全な不妊となったが、子宮内膜上皮のHIF2欠損マウスでは正常に分娩すること、子宮内膜間質のHIF2欠損マウスでは不妊になったことから、子宮内膜間質のHIF2の胚浸潤における機能が示された。子宮のHIF2欠損マウスでは通常消失するはずの胚接着部の子宮内膜管腔上皮が消失しないことが判明した。電子顕微鏡による観察で、正常のマウスでは子宮内膜管腔上皮細胞と間質細胞との間隙ができ胚由来の栄養膜細胞浸潤が観察されたのに対し、子宮のHIF2欠損マウスでは細胞間隙がみられなかった。胚接着部の子宮内膜間質においては、細胞外マトリックスの分解・再構成に関わるMT2-MMPとLOXが低下していた。間質のHIFシグナルにより、MMPなどを介した上皮消失が誘導される可能性が示唆された。本研究により、黄体ホルモンによる子宮のLIF調節の仕組み、胚浸潤におけるHIFの関与が明らかとなった。

転写因子STAT3はLIFの下流に位置するシグナル伝達経路である。子宮内膜上皮、子宮内膜間質、子宮全体のStat3欠損マウスを作成した。上皮と間質のStat3欠損マウスはいずれも子宮内膜への胚接着がなく着床障害をきたしたことから、上皮と間質の両方のSTAT3が胚接着に必須であった。上皮のStat3欠損マウスの子宮は子宮管腔が入り組んだ構造を示したことから上皮のSTAT3は子宮管腔形成への関与が示された。一方間質のStat3欠損マウスは子宮内膜上皮のエストロゲン応答能亢進と持続的な細胞増殖を示し、子宮内膜の胚受容能における間質のSTAT3の役割が示された。子宮内膜上皮のSTAT3は着床期の子宮管腔のスリット状態変化を制御し、子宮内膜間質のSTAT3は上皮のエストロゲン応答能と細胞増殖能を抑制することが示され、子宮内膜上皮および間質のSTAT3が異なる経路を介して子宮の胚受容能を調節していることが示された。

細胞周期停止を誘導する網膜芽細胞腫蛋白RBの子宮特異的RB欠損マウスを作成したところ着床障害をきたした。RB欠損子宮内膜上皮では持続的な細胞増殖をきたしネクロトーシスが起これら胚浸潤が障害された。RBによって誘導される細胞増殖抑制と子宮内膜上皮のネクロトーシスが胚浸潤に関与していることが示された。また、着床前のプロゲステロン(P4)補充によ

て着床不全、胚浸潤異常、細胞増殖能の異常、ネクロトーシス異常のすべての表現型が完全に救済されること、RB 欠損子宮内膜上皮細胞では TNF で誘導されるネクロトーシスが起らないこと、子宮内膜上皮細胞増殖抑制物質であるチミジンまたは P4 の投与により 2 型の TNF 受容体が増加することが示された。TNF は子宮内膜管腔上皮および着床期胚で発現していることから、子宮内膜上皮の RB によって起こる細胞増殖抑制により TNF 受容体の発現増強が起こりさらに着床部位由来の TNF によって子宮内膜上皮のネクロトーシスが誘導され、胚浸潤を調節していることが示された。

ホルモン補充周期でホルモン状態を同期した状態のヒト着床期子宮内膜を収集した。RNA-seq を行い、妊娠群と着床不全群の 2 群間で遺伝子発現量に 1.5 倍以上差がある遺伝子を選出し既知のデータベースと比較した。その結果、これらの遺伝子群が、主に H3K27 トリメチル化 (H3K27me3) の関連遺伝子、H3K27me3 を調節する PRC2 複合体関連遺伝子であることを見出した。さらに PRC2 の中心的機能分子 EZH2 発現も着床障害群で低下した。子宮の EZH2 の機能を子宮の Ezh2 欠損マウスを用いて解析したところ、着床不全、特に胚浸潤の異常をきたすことが明らかになった。Ezh2 欠損子宮の形態学的解析により、子宮内膜管腔のスリット状態変化の異常、「着床チャンバー」という着床に適した子宮内膜の管腔形成の異常、胚周囲の子宮内膜管腔上皮消失の異常、一次脱落膜層形成の異常、をきたしていることが判明した。H3K27me3 を介した細胞周期関連遺伝子発現調節は Ezh2 欠損により障害され、子宮内膜間質の細胞周期と終末分化の異常が起こることが示された。以上をまとめると、子宮内膜の EZH2-PRC2-H3K27me3 が着床を調節する機能的分子経路であり、この分子群が子宮内膜の着床能バイオマーカーとなる可能性が示唆された。ヒト着床期子宮内膜のトランスクリプトームでは着床能予測に利用可能な遺伝子群を同定することができ、さらにマウスモデルで着床のメカニズムへの関与を示す成果が得られた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Fukui Yamato, Hirota Yasushi, Saito-Fujita Tomoko, Aikawa Shizu, Hiraoka Takehiro, Kaku Tetsuaki, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Matsuo Mitsunori, Shimizu-Hirota Ryoko, Takeda Norihiko, Ikawa Masahito, Osuga Yutaka	4. 巻 162
2. 論文標題 Uterine Epithelial LIF Receptors Contribute to Implantation Chamber Formation in Blastocyst Attachment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqab169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqab169	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, Aikawa Shizu, Ishizawa Chihiro, Iida Rei, Kaku Tetsuaki, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Matsuo Mitsunori, Osuga Yutaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Uterine Receptivity is Reflected by LIF Expression in the Cervix	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1457 ~ 1462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-021-00816-8	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, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Ishizawa Chihiro, Iida Rei, Kaku Tetsuaki, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Matsuo Mitsunori, Osuga Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 A gene network of uterine luminal epithelium organizes mouse blastocyst implantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12435	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 Hiraoka Takehiro, Hirota Yasushi, Aikawa Shizu, Iida Rei, Ishizawa Chihiro, Kaku Tetsuaki, Hirata Tomoyuki, Fukui Yamato, Akaeda Shun, Matsuo Mitsunori, Shimizu-Hirota Ryoko, Takeda Norihiko, Osuga Yutaka	4. 巻 163
2. 論文標題 Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqac044	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 Kusamoto Akari, Harada Miyuki, Azhary Jerilee M. K., Kunitomi Chisato, Nose Emi, Koike Hiroshi, Xu Zixin, Urata Yoko, Kaku Tetsuaki, Takahashi Nozomi, Wada Hiraike Osamu, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 35
2. 論文標題 Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome like phenotypes in prenatally androgenized female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101051R	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 Katagiri Yukiko, Jwa Seung Chik, Kuwahara Akira, Iwasa Takeshi, Ono Masanori, Kato Keiichi, Kishi Hiroshi, Kuwabara Yoshimitsu, Harada Miyuki, Hamatani Toshio, Osuga Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2019 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12434	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 Elsherbini Mohammed, Koga Kaori, Hiraoka Takehiro, Kumasawa Keiichi, Maki Eiko, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Takeuchi Arisa, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment of a novel mouse model of adenomyosis suitable for longitudinal and quantitative analysis and perinatal outcome studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22413-8	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 Akaeda Shun, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Aikawa Shizu, Shimizu Hirota Ryoko, Kaku Tetsuaki, Gebril Mona, Hirata Tomoyuki, Hiraoka Takehiro, Matsuo Mitsunori, Haraguchi Hirofumi, Saito Kanatani Mayuko, Takeda Norihiko, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Retinoblastoma protein promotes uterine epithelial cell cycle arrest and necroptosis for embryo invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO Reports	6. 最初と最後の頁 e50927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202050927	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, Yoshino Osamu, Hiraoka Takehiro, Sato Erina, Fukui Yamato, Ushijima Akemi, Nawaz Allah, Hirota Yasushi, Wada Shinichiro, Tobe Kazuyuki, Nakashima Akitoshi, Osuga Yutaka, Saito Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 CD206+ M2-Like Macrophages Are Essential for Successful Implantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 557184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.557184	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 Gebriel Mona, Hirota Yasushi, Aikawa Shizu, Fukui Yamato, Kaku Tetsuaki, Matsuo Mitsunori, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Hiraoka Takehiro, Shimizu-Hirota Ryoko, Takeda Norihiko, Taha Tamer, Balah Osama Al, Elnoury Mohamed Amr H, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 161
2. 論文標題 Uterine Epithelial Progesterone Receptor Governs Uterine Receptivity Through Epithelial Cell Differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqaa195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqaa195	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 Hiraoka Takehiro, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Gebriel Mona, Kaku Tetsuaki, Aikawa Shizu, Hirata Tomoyuki, Akaeda Shun, Matsuo Mitsunori, Haraguchi Hirofumi, Saito-Kanatani Mayuko, Shimizu-Hirota Ryoko, Takeda Norihiko, Yoshino Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Differential roles of uterine epithelial and stromal STAT3 coordinate uterine receptivity and embryo attachment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72640-0	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 Matsuo Mitsunori, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Fujita Hidetoshi, Saito-Fujita Tomoko, Kaku Tetsuaki, Gebriel 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 2020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 Ono Yosuke, Yoshino Osamu, Hiraoka Takehiro, Sato Erina, Furue Akiko, Nawaz Allah, Hatta Hideki, Fukushi Yoshiyuki, Wada Shinichiro, Tobe Kazuyuki, Hirota Yasushi, Osuga Yutaka, Unno Nobuya, Saito Shigeru	4. 巻 11
2. 論文標題 CD206+ macrophage is an accelerator of endometriotic-like lesion via promoting angiogenesis in the endometriosis mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79578-3	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 Kim Jeonghyun, Ushida Takashi, Montagne Kevin, Hirota Yasushi, Yoshino Osamu, Hiraoka Takehiro, Osuga Yutaka, Furuakwa Katsuko S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Acquired contractile ability in human endometrial stromal cells by passive loading of cyclic tensile stretch	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65884-3	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 Inoue Satoshi, Yoshida Emiko, Fukui Yamato, Ueno Toshihide, Kawazu Masahito, Takeyama Reina, Ikemura Masako, Osuga Yutaka, Terao Yasuhisa, Hirota Yasushi, Mano Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 KRAS mutations in uterine endometrium are associated with gravidity and parity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2559-0	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 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/endocr/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 2020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 Matsuo Mitsunori, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Fujita Hidetoshi, Saito-Fujita Tomoko, Kaku Tetsuaki, Gebriel 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
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/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, 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 Yoshikawa Midori, Iriyama Takayuki, Suzuki Kensuke, Sayama Seisuke, Tsuruga Tetsushi, Kumasawa Keiichi, Nagamatsu Takeshi, Homma Kengo, Naguro Isao, Osuga Yutaka, Ichijo Hidenori, Fujii Tomoyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 ASK1 promotes uterine inflammation leading to pathological preterm birth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-58653-9	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 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 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 Osuga Yutaka, Enya Kazuaki, Kudou Kentarou, Tanimoto Masataka, Hoshiai Hiroshi	4. 巻 133
2. 論文標題 Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 423 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/AOG.0000000000003141	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 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 2019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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福井大和, 廣田泰, 賀来哲明, 平田知之, 飯田麗, 石沢千尋, 赤枝俊, 平岡毅大, 松尾光徳, 大須賀穰
2. 発表標題 子宮内膜症と反復着床障害 ~ cine MRI 検査を通して ~
3. 学会等名 第66回日本生殖医学会学術講演会・シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藍川志津, 廣田泰, 赤枝俊, 松尾光徳, 賀来哲明, 福井大和, 大須賀穰
2. 発表標題 Cox-1・Cox-2による胚着床機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>1. 【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> <p>2. 不妊症患者向け情報提供ツール「治療の難しい不妊症のためのガイドブック」作成 (<a href="https://www.gynecology-htu.jp/refractory/dl/huin_guidebook.pdf">https://www.gynecology-htu.jp/refractory/dl/huin_guidebook.pdf</a>)、研究一部を引用</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・准教授   (12601)	

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	甲賀 かをり  (Koga Kaori)  (10396723)	東京大学・医学部附属病院・准教授    (12601)	
研究分担者	平池 修  (Hiraike Osamu)  (20529060)	東京大学・医学部附属病院・准教授    (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・准教授    (12601)	
研究分担者	平田 哲也  (Hirata Tetsuya)  (30431860)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員    (12601)	

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
---------	---------