

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2015

課題番号：24689062

研究課題名(和文) プロゲステロン抵抗性に着目した、早産の治療標的分子の検索

研究課題名(英文) Progesterone resistance and its molecular targets in preterm birth

研究代表者

廣田 泰 (Hirota, Yasushi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40598653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：早産の発症には子宮のプロゲステロン(P) - P受容体(PR)シグナル減弱が関わっているとされるため、本研究では、ヒト子宮内膜初代培養系および子宮のp53欠損早産マウスモデルを用いて検討した。ヒト細胞を用いた検討では、正常産検体と比較し早産検体で特異的なP応答遺伝子群が同定できた。マウスモデルにより、p53-Sestrin-AMPK-mTORC1の経路が早産発症の重要経路であることが判明し、これらの分子や経路に着目することで新しい早産の予防的治療が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that downregulation of progesterone signaling in the uterus is involved in the pathogenesis of preterm delivery. Based on mouse models of preterm birth and human decidual cell culture system, we found that progesterone-induced gene expression pattern is markedly different between human decidual cells derived from women with and without preterm birth, and decidual p53-Sestrin-AMPK-mTORC1 pathway is a major pathway of preterm labor. These findings indicate that progesterone and mTOR pathways are possible therapeutic targets for preterm labor.

研究分野：産婦人科学

キーワード：早産 マウスモデル ヒト初代培養細胞 脱落膜 mTOR プロゲステロン p53

1. 研究開始当初の背景

新生児の死亡や後障害の原因となる早産は難治性かつ反復性の疾患であることが知られており、医学が進歩した現代でも制御が困難である。世界では毎年1300万件の早産とそれに伴う300万件の死産が起こっており、年間100万件の新生児死亡のうちほぼ30%が早産に起因したものであることは、この問題の重要性を示唆している。特に、32週未満の早産は児の未熟性による死亡のほか中枢性障害の原因となる。早産の原因として感染・炎症、子宮の過伸展、子宮頸管の異常などが考えられているが詳細は未だ明らかでなく、現在の治療法は子宮収縮抑制剤や抗生剤などの対症的なアプローチに限定されている。このように、早産に対する新たな視点からの基礎研究の展開が緊急の課題である(Hirota Y, et al. Nat Med 2010)。

プロゲステロン(P)投与は副作用の少ない早産治療として、以前から行われてきた。早産高リスク群である子宮頸管短縮症例や反復早産症例においてはP投与の有効性が示されている(Meis PJ, et al. NEJM 2003; Fonseca EB, et al. NEJM 2007)。一方で早産の高リスク群である双胎ではP投与でも早産を防ぐことができない(Norman JE, et al. Lancet 2009)。早産のリスク因子によるPの有効性の違いやPが無効な症例(2~4割は無効)の存在から、本研究者は、

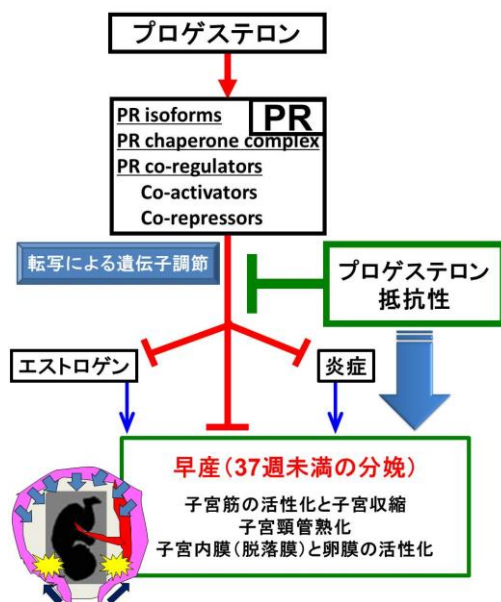


図1. 早産における「プロゲステロン抵抗性」の存在 (仮説)

早産におけるP応答遺伝子誘導能の低下した状態、いわゆる「P抵抗性」という新しい概念を提起した(Hirota Y, et al. Nat Med 2010, 図1)。Pが無効の症例ではP作用に対するより一層強い抵抗性が存在する可能性が推測される。

妊娠の場である子宮内膜は、エストロゲンとPという2つの卵巣ホルモンによって妊娠に適した状態になる。特に、Pは哺乳動物において着床と妊娠の維持に必須で、「妊娠ホルモン」と呼ばれるほどである。またPは核内受容体であるP受容体(PR)を介して、排卵、着床、脱落膜化(妊娠に伴う子宮内膜間質細胞の分化)、妊娠維持に関わる遺伝子の転写を活性化するが、妊娠に重要なPの作用経路には未だ不明な点が多い。ヒトでは妊娠初期は卵巣から、中期から後期は胎盤がPの供給源となり、P濃度は分娩まで徐々に増加する。ヒトでは分娩前のP低下は起こらないが、機能的なP作用の低下、つまりP応答性遺伝子活性化の抑制が起こると考えられている。ヒトにPR拮抗剤RU486を投与すると子宮頸管熟化(子宮頸部組織の軟化)と子宮収縮が誘発され分娩に至ることから、ヒト分娩におけるP-PRシグナル減弱の重要性が示唆される。

2. 研究の目的

PはP受容体(PR)を介して働く。分娩発来には子宮におけるP-PRシグナル減弱が重要と考えられており、早期のP-PRシグナル減弱を「P抵抗性」が早産の中心的な病因・病態であると推測される。本研究では、P-PRシグナル調節機構と早産との関連を明らかにするために、ヒト早産検体や新しい自然発症早産マウスモデルを用いて検討した。ヒト妊娠子宮内膜初代培養細胞を用いて、Pで誘導される遺伝子およびPRによる転写調節のターゲットを網羅的に解析し、早産発症の鍵となるP-PRシグナル関連因子を抽出・同定し、早産の新しい予防的治療法の開発を目指した。

3. 研究の方法

①子宮特異的p53欠損マウスを用いた早産モデルによる検討 マウス早産モデルは、本研究者が開発した子宮特異的p53欠損マウスを用いた自然発症の早産モデルおよびLPSによって誘導する早産モデルを組み合わせて100%早産が誘導されるマウスモデルを確立することとした。癌抑制遺伝子p53が子宮特異的に欠損したこの早産モデルでは、子宮内膜局所でCOX2-PGF2 α が産生され早産が誘導される。この自然発症の早産モデルは、陣痛発来のメカニズムの解明および早産の予防・治療戦略の構築に極めて有用他に類のない新しいモデルである(Hirota Y, et al. JCI 2010; Hirota Y, et al. PNAS 2011)。本研究ではこれらのマウスモデルを軸に早産の病態の解明と新たな予防的治療法の確立を目指して研究を行った。これまでの研究では、癌抑制遺伝子p53を子宮特異的に欠損したマウスにおいて、子宮内膜の細胞老化増強、Cox2-PGF2 α 上昇が起こり、早期の子宮収縮が誘発され約半数の個体が自然早産となることを見出している(Hirota Y, et al. JCI 2010)。またこの早産モデルにおいて、mTORC1阻害剤ラパマイシンの投与とp53/p21の2重欠損マウスを用いた検討から、p53欠損子宮ではmTORC1活性化が起こりp21を介して細胞老化が誘導され、Cox2発現が上昇し最終的に子宮収縮が起こり早産に至っていることがわかっている(Hirota Y, et al. PNAS 2011)。

②妊娠子宮におけるPの作用機序と「P抵抗性」の病態への関与 PRコシャペロンFKBP52はTPRドメインを介してHsp90と結合してPR複合体の立体構造を安定化させ、P-PR結合を強化する。FKBP52欠損細胞ではPとPRの結合能が低下するためPR機能は維持されるものかなり低下した状態となるが、P大量投与によりPR活性は回復する。FKBP52欠損マウスは正常に排卵するものの着床障害をきたし、P補充により着床が救済される。さらにP補充が十分でない場合流産してしまいがP大量投与で妊娠は維持され分娩に至る。PR欠損マウスはP応答能が完全に阻害され着床しないので着床以後の妊娠のphysiologyの研究には使用できないが、FKBP52欠損マウスはP投与により着床以後の妊娠過程を観察できる「P抵抗性」の有用なin vivoモデルである。本研究では、FKBP52欠損マウスおよびPRアンタゴニストRU486を用いて、妊娠子宮におけるP抵抗性の意義とそれに関与する分子について検討した。

③早産における「P抵抗性」誘導の機序の検証 PR-A/PR-Bのisoform、SRC-2/SRC-3/CBPなどのco-activator、PSF/p54nrbなどのco-repressor、FKBP52などのPRシャペロン複合体を構成する分子などがPR機能調節に関与していることが推測される。本研究では、ヒト子宮内膜間質細胞・脱落膜細胞の初代培養系を用いて、妊娠経過によるP-PRシグナルのターゲットとなる分子群の変化をRNA-seqおよびPRのChIP-seqを行い検討した。また、早産および正常産の脱落膜細胞でのP-PRシグナルのターゲットを比較し、早産の細胞におけるP作用がどのように修飾されているのかを明らかにすることとした。

4. 研究成果

①ヒト早産では細菌感染を合併することが多いことから、今回の研究では p53 欠損早産マウスに LPS を投与し、早産の発症率を検討したところ、コントロールマウスでは妊娠の障害にならない量(10µg)の LPS によって、p53 欠損マウスでは卵巣の P 産生が低下し 100%早産をきたすことが明らかとなった(Cha J, et al. JCI 2013)。

この LPS 投与による p53 欠損マウスの早産に対して、P と mTORC1 阻害剤ラパマイシンとの同時投与によって、母体および胎仔に明らかな副作用なく早産とそれに伴う新生仔死亡を予防することができた(Cha J, et al. JCI 2013)。さらに、ヒト早産の臨床検体でも、子宮内膜の mTORC1 活性化と細胞老化が認められた。本研究により、早産マウスモデルで認められる細胞老化の経路がヒトの早産でも関わっていると考えられ、遺伝体質と細菌感染が相互的に作用し早産の発症を誘発している可能性が明らかになった(Cha J, et al. JCI 2013)。また、P と細胞老化の経路を抑制する薬剤による新しい早産予防法の可能性を見出すことができた(Hirota Y. *Inflamm Regen* 2014)。さらに、この早産をきたす p53 欠損マウス子宮をもちいてプロテオミクスを行ったところ、酸化ストレスを抑制する抗酸化酵素群の発現低下を検出した(Burnum KE, Hirota Y, et al. *Endocrinology* 2012)。この結果から、酸化ストレスと早産との関連が明らかとなった。さらに検討を進めたところ、p53 のターゲットとして抗酸化作用を有する Sestrin という分子を同定でき、p53-Sestrin が AMPK-mTORC1 経路を抑制しており、この経路の破綻が早産発症と関連していることが明らかとなった(Deng W, et al. JCI 2016)。また、AMPK 活性化に働くメホルミンおよび抗酸化物質レスベラトロールの投与により、mTORC1 が抑制され、p53 欠損マウスの早産が抑制されることが判明し(Deng W, et al. JCI 2016)、これらの薬剤を用いた早産の予防的治療の可能性が明らかとなった。

②子宮の P 抵抗性と早産を含む妊娠の異常との関連を解明するにあたって、P が妊娠子宮内膜に及ぼす作用メカニズムの詳細を検討した。妊娠子宮における P のターゲットとして野生型・FKBP52 欠損・PR 欠損の各マウス子宮を用いたプロテオミクスを行い、ガレクチン1という PR 応答性遺伝子を同定した(Hirota Y, et al. *Endocrinology* 2012)。さらにガレクチン-1 投与により、P 作用の低下による流産を抑制することを示した(Hirota Y, et al. *Endocrinology* 2012)。この結果から、P 作用の低下による galectin-1 の減少が早産の発症を誘発する可能性が示唆された。

妊娠子宮内膜は、排卵直後にはエストロゲンの作用によって鋸歯状となるが、その後の卵巣黄体化に伴い P に暴露されることで、子宮内膜は適切な細胞増殖・分化の状態を獲得し、管腔はスリット状になる(Haraguchi H, et al. *Mol Endocrinol* 2014; Hiraoka T, et al. *J Mamm Ova Res* 2015)。FKBP52 欠損マウスおよび PR アンタゴニスト RU486 投与により、この変化が阻害される(Haraguchi H, Hirota Y, et al. *Mol Endocrinol* 2014)。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、P による細胞増殖の停止、細胞極性の減弱が挙げられ、いずれも子宮内膜の着床能獲得の必要条件であることが明らかとなった(Cha J, et al. *JBC* 2015; Haraguchi H, et al. *Mol Endocrinol* 2014)。P の影響下にこれらの変化が起こることが着床成立には必須であり、この機構が障害されると着床しないことが判明した(Hiraoka T, et al. *J Mamm Ova Res* 2015)。

着床の場である子宮体部と着床しない子宮頸部の比較による検討を行ったところ、microRNA-200a 低下によって PR 発現増加と P 代謝酵素 20a-HSD 発現減少が子宮内膜上皮に誘導され、P シグナル活性化を介して子宮内膜上皮の増殖停止が起こり、子宮が着床能獲得することが明らかとなった(Haraguchi H, et al. *Mol Endocrinol* 2014)。本研究により、P による子宮内膜の調節機構として、microRNA を介し

た新たな分子経路の存在を見出すことができた。

③P-PR で転写調節されるターゲット分子が妊娠経過や早産の子宮内膜で変化する可能性が考えられるため、妊娠前・妊娠初期・妊娠後期(正期産/早産、帝王切開/経膈分娩)由来のヒト子宮内膜間質細胞を用いて、PR の転写調節のターゲットとなる遺伝子を免疫沈降シーケンシングで抽出し、合わせて RNA シーケンシングを用いて P 誘導性の mRNA を抽出した。P 応答遺伝子が妊娠の時期特異的にダイナミックに変化することが明らかとなり、経膈分娩検体について、早産と正期産で比較することにより、正期産の検体で見出した P 応答遺伝子の中で、早産検体で応答が低下している遺伝子を見出すことができた。現在、早産に関わる P 応答遺伝子についての機能解析を進めている。本研究により、PR のターゲットの早産特異的な変化を示すことができ、P 抵抗性と早産の機序の解明の糸口を見出すことができた。

①～③の結果から、P 抵抗性と早産の関連性を示唆する多くの知見が得られた。また、早産の新たな予防的治療法開発の基盤となる基礎データが得られたと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 41 件)

- ①Deng W, Cha J, Yuan J, Haraguchi H, Bartos A, Leishman E, Violet B, Bradshaw H, Hirota Y, Dey SK. p53 coordinates decidual Sestrin2-AMPK-mTORC1 signaling to govern parturition timing. *J Clin Invest*, 査読有, 2016, in press.
- ②Hiraoka T, Hirota Y, Saito-Fujita T, Matsuo M, Egashira M, Matsumoto L, Haraguchi H, Dey SK., Furukawa KS, Fujii T, Osuga Y.: STAT3 accelerates uterine epithelial regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation. *JCI Insight*, 査読有, 2016, 1, e87591. DOI: 10.1172/jci.insight.87591.
- ③Miyashita 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. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 査読有, 2016, in press. DOI: jc20161515.
- ④Takahashi 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. A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 428, 査読有, 2016, 161-169. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.032.
- ⑤Taguchi 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. Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 75, 2016, 486-492. DOI: 10.1111/aji.12489.
- ⑥Takamura M, Koga K, Izumi G, Hirata T, Harada M, Hirota Y, Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 74, 2015, 480-486. DOI: 10.1111/aji.12426.
- ⑦Harada M, Nose E, Takahashi N, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Evidence of the activation of unfolded protein response in granulosa and cumulus cells during follicular growth and maturation. *Gynecol Endocrinol*. 査読有, 31, 2015,

- 783-787.
DOI: 10.3109/09513590.2015.1062862.
- ⑧ Miyashita M, Koga K, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Fujii T, Osuga Y. Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*, 査読有, 104, 2015, 217-224.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.023.
- ⑨ Cha J, Burnum-Johnson KE, Bartos A, Li Y, Baker ES, Tilton SC, Webb-Robertson BJ, Piehowski PD, Monroe ME, Jegga AG, Murata S, Hirota Y, Dey SK. Muscle Segment Homeobox Genes Direct Embryonic Diapause by Limiting Inflammation in the Uterus. *J Biol Chem*, 査読有, 290, 2015, 15337-15349.
DOI: 10.1074/jbc.M115.655001.
- ⑩ Izumi G, Koga K, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Ogawa K, Inoue S, Fujii T, Osuga Y. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines, matrix metalloproteinases, and activin A in human endometrial stromal cells. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 73, 2015, 501-506.
DOI: 10.1111/aji.12359.
- ⑪ Hiraoka T, Saito-Fujita T, Hirota Y. How does Progesterone Support Embryo Implantation? *J Mamm Ova Res*, 査読有, 32, 2015, 87-94.
DOI: 10.1274/jmor.32.87
- ⑫ 平岡毅大, 廣田泰. 着床における黄体ホルモンの作用, 産科と婦人科, 査読無, 82, 2015, 740-745.
- ⑬ 藤田知子, 廣田泰. 子宮内膜における着床制御因子 プロゲステロン・シグナルを中心に, *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, 査読無, 22, 2015, 176-179.
- ⑭ 江頭真宏, 廣田泰. 種差からみた着床 ヒトとの共通点と相違点, *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, 査読無, 22, 2015, 183-189.
- ⑮ 松尾光徳, 廣田泰. プロテオミクスを用いた妊娠成立・維持機構の研究, *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, 査読無, 22, 2015, 11-17.
- ⑯ Santoso EG, Yoshida K, Hirota Y, Aizawa M, Yoshino O, Kishida A, Osuga Y, Saito S, Ushida T, Furukawa KS. Application of detergents or high hydrostatic pressure as decellularization processes in uterine tissues and their subsequent effects on in vivo uterine regeneration in murine models. *PLoS One*, 査読有, 9, 2014, e103201.
DOI: 10.1371/journal.pone.0103201.
- ⑰ Urata Y, Koga K, Hirota Y, Akiyama I, Izumi G, Takamura M, Nagai M, Harada M, Hirata T, Yoshino O, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. IL-1 β increases expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and stimulates tryptophan catabolism in endometrioma stromal cells. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 72, 2014, 496-503.
DOI: 10.1111/aji.12282.
- ⑱ Haraguchi H, Saito-Fujita T, Hirota Y, Egashira M, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Koga K, Yamauchi N, Fukayama M, Bartos A, Cha J, Dey SK, Fujii T, Osuga Y. MicroRNA-200a locally attenuates progesterone signaling in the cervix, preventing embryo implantation. *Mol Endocrinol*, 査読有, 28, 2014, 1108-1117.
DOI: 10.1210/me.2014-1097.
- ⑲ Hirata T, Izumi G, Takamura M, Saito A, Nakazawa A, Harada M, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*, 査読有, 30, 2014, 726-729.
DOI: 10.3109/09513590.2014.926882.
- ⑳ Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 査読有, 30, 2014, 644-648.
DOI: 10.3109/09513590.2014.911279.
- ㉑ Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Shi J, Harada M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Fujii T, Saito S, Kozuma S. Bone morphogenetic protein 7 increased vascular endothelial growth factor (VEGF)-A expression in human granulosa cells and VEGF receptor expression in endothelial cells. *Reprod Sci*, 査読有, 21, 2014, 477-482.
DOI: 10.1177/1933719113503411.
- ㉒ Hirota Y. Endometrial cellular senescence contributes to preterm birth. *Inflamm Regen*, 査読有, 34, 2014, 64-68.
DOI: 10.2492/inflammregen.34.064.
- ㉓ 廣田泰, 藤田知子, 大須賀穰, 藤井知行. 着床期子宮におけるプロゲステロンの作用機構, *日本生殖免疫学会誌*, 査読無, 29, 2014, 6-11.
- ㉔ 藤田知子, 廣田泰. 着床における黄体ホルモン(プロゲステロン)の作用, *医学のあゆみ*, 査読無, 248, 2014, 914-915.
- ㉕ Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Shi J, Takamura M, Harada M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Fujii T, Saito S, Kozuma S. The Role of Bone Morphogenetic Protein 6 in Accumulation and Regulation of Neutrophils in the Human Ovary. *Reprod Sci*, 査読有, 21, 2014, 772-777.
DOI: 10.1177/1933719113518988.
- ㉖ Cha J, Bartos A, Egashira M, Haraguchi H, Saito-Fujita T, Leishman E, Bradshaw H, Dey SK, Hirota Y. Combinatory approaches prevent preterm birth profoundly exacerbated by gene-environment interactions. *J Clin Invest*, 査読有, 69, 2013, 454-462.
DOI: 10.1172/JCI70098.
- ㉗ Egashira M, Hirota Y. Uterine receptivity and embryo-uterine interactions in embryo implantation: lessons from mice. *Reprod Med Biol*, 査読有, 12, 2013, 127-132.
DOI: 10.1007/s12522-013-0153-1.
- ㉘ 廣田泰. 加齢と炎症—免疫老化と細胞老化による加齢炎症のニッチ形成—, 別冊 *BIO Clinica* 慢性炎症と疾患, 査読無, 2, 2013, 10-46.
- ㉙ Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Izumi G, Urata Y, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Koga K, Ogawa K, Kozuma S. Follistatin is induced by IL-1 β and TNF- α in stromal cells from endometrioma. *Reprod Sci*, 査読有, 20, 2013, 675-679.
DOI: 10.1177/1933719112463253.
- ㉚ Zhao Y, Koga K, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Fujii T, Kozuma S. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines and matrix metalloproteinase-1 in human uterine smooth muscle cells. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 69, 2013, 240-247.
DOI: 10.1111/aji.12061.
- ㉛ Urata Y, Osuga Y, Akiyama I, Nagai M, Izumi G, Takamura M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Koga K, Kozuma S. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 査読有, 98, 2013, 1583-1590.
DOI: 10.1210/jc.2012-3475.
- ㉜ Zhao Y, Koga K, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Inoue S, Fujii T, Kozuma S. Cyclic stretch augments production of neutrophil chemokines and matrix

- metalloproteinases-1 (MMP-1) from human decidual cells, and the production was reduced by progesterone. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 69, 2013, 454-462.
DOI: 10.1111/aji.12092.
- ③ Hirota Y, Burnum KE, Acar N, Rabinovich GA, Daikoku T, Dey SK. Galectin-1 markedly reduces the incidence of resorptions in mice missing immunophilin FKBP52. *Endocrinology*, 査読有, 153, 2012, 2486-2493.
DOI: 10.1210/en.2012-1035.
- ④ Burnum KE, Hirota Y, Baker ES, Yoshie M, Ibrahim YM, Monroe ME, Anderson GA, Smith RD, Daikoku T, Dey SK. Uterine deletion of Trp53 compromises antioxidant responses in the mouse decidua. *Endocrinology*, 査読有, 153, 2012, 4568-4579.
DOI: 10.1210/en.2012-1335.
- ⑤ Osuga Y, Hirota Y, Yoshino O, Hirata T, Koga K, Taketani Y. Proteinase-activated receptors in the endometrium and endometriosis. *Front Biosci*, 査読有, 4, 2012, 1201-1212.
- ⑥ Zhao Y, Koga K, Osuga Y, Nagai M, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y. Thrombin enhances soluble Fms-like tyrosine kinase 1 expression in trophoblasts; possible involvement in the pathogenesis of preeclampsia. *Fertil Steril*, 査読有, 98, 2012, 917-21.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.038.
- ⑦ Urata Y, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Koga K, Nagai M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y. Interleukin-18 stimulates the secretion of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) from endometrioma stromal cells: possible involvement of TSLP in endometriosis. *Hum Reprod*, 査読有, 27, 2012, 3028-3035.
DOI: 10.1093/humrep/des291.
- ⑧ Takamura M, Osuga Y, Izumi G, Yoshino O, Koga K, Saito A, Hirata T, Hirota Y, Harada M, Hasegawa A, Taketani Y. Interleukin-17A is present in neutrophils in endometrioma and stimulates the secretion of growth-regulated oncogene- α (Gro- α) from endometrioma stromal cells. *Fertil Steril*, 査読有, 98, 2012, 1218-1224.
DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1117.
- ⑨ Akiyama I, Yoshino O, Osuga Y, Shi J, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Koga K, Fujimoto A, Yano T, Taketani Y. The localization and regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin (PCSK) 6 in human ovary. *Am J Reprod Immunol*, 査読有, 68, 2012, 491-498.
DOI: 10.1111/aji.12003.
- ⑩ Chaen T, Konno T, Egashira M, Bai R, Nomura N, Nomura S, Hirota Y, Sakurai T, Imakawa K. Estrogen-dependent uterine secretion of osteopontin activates blastocyst adhesion competence. *PLoS One*, 査読有, 7, 2012, e48933.
DOI: 10.1371/journal.pone.0048933.
- ⑪ 廣田泰. 子宮内膜症の病態におけるプロゲステロン受容体コシヤペロン FKBP52 の役割. *日本生殖内分泌学会雑誌*, 査読無, 17, 2012, 39-42.
- [学会発表] (計 36 件)
- ① Hirota Y, Haraguchi H, Saito-Fujita T, Egashira M, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Dey SK, Osuga Y, Fujii T. MicroRNA-200a impairs progesterone signaling in the cervix, disturbing embryo implantation. *International Symposium on Epigenome Dynamics and Regulation in Germ Cells*, 2016 年 2 月 18 日, 京都大学百周年時計台記念館(京都府京都市).
- ② Hiraoka T, Hirota Y. Endometrial regeneration in the mouse model of decellularized matrix transplantation. *International Symposium on Epigenome Dynamics and Regulation in Germ Cells*, 2016 年 2 月 18 日, 京都大学百周年時計台記念館(京都府京都市).
- ③ Hiraoka T, Hirota Y. Endometrial regeneration in the mouse model of decellularized matrix transplantation. 平成 27 年度「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」冬期シンポジウム, 2016 年 2 月 8 日, 一橋講堂 学術総合センター(東京都千代田区).
- ④ 廣田泰. プロゲステロンと子宮の機能～着床から分娩まで, 第 5 回プロゲスチン研究会(招待講演), 2016 年 2 月 6 日, ホテル椿山荘(東京都文京区).
- ⑤ Hiraoka T, Hirota Y, Saito-Fujita T, Tanaka T, Matsuo M, Egashira M, Matsumoto L, Haraguchi H, Furukawa KS, Osuga Y, Fujii T. Endometrial regeneration in the mouse model of decellularized matrix transplantation. 第 38 回日本分子生物学会年会 (BMB 2015), 2015 年 12 月 2 日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
- ⑥ 松本玲央奈, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 江頭真宏, 松尾光徳, 平岡毅大, 田中智基, 武田憲彦, 大須賀穰, 藤井知行. 子宮の低酸素誘導因子 HIF2 α は妊娠成立に必須である, 第 33 回日本受精着床学会総会・学術講演会, 2015 年 11 月 27 日, TFT ホール(東京都江東区).
- ⑦ 松本玲央奈, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 江頭真宏, 松尾光徳, 平岡毅大, 田中智基, 武田憲彦, 大須賀穰, 藤井知行. 着床における低酸素誘導因子 HIF の意義, 第 30 回日本生殖免疫学会, 2015 年 11 月 21 日, くまもと県民交流館パレオ(熊本県熊本市).
- ⑧ 廣田泰. 黄体ホルモンが調節する子宮内膜の胚受容能, 第 6 回金沢大学学際科学実験センターシンポジウム(招待講演), 2015 年 11 月 13 日, 金沢大学附属医学図書館(石川県金沢市).
- ⑨ Hiraoka T, Hirota Y. The presence of ovarian hormone-independent endometrial epithelial growth in endometrial remodeling and regeneration. The Second International Meeting for Epithelial Tubulology(招待講演), 2015 年 8 月 22 日, 北海道大学医学部学友会館(北海道札幌市).
- ⑩ Matsumoto L, Hirota Y, Saito-Fujita T, Haraguchi H, Egashira M, Matsuo M, Hiraoka T, Koga K, Dey SK, Fujii T, Osuga Y. Crucial role of hypoxia inducible factor 2 α in the pregnant uterus. 31st ESHRE Annual Meeting (ESHRE 2015), 2015 年 6 月 15 日, FIL International Lisbon Fair (Portugal, Lisbon).
- ⑪ 廣田泰. 黄体ホルモンによる妊娠成立・維持のしくみ, 第 38 回東京成長ホルモン成長因子セミナー(招待講演), 2015 年 5 月 22 日, 新宿住友ホール(東京都新宿区).
- ⑫ 廣田泰. 子宮におけるプロゲステロン受容体シグナルと着床, 第 60 回日本生殖医学会学術講演会(招待講演), 2015 年 4 月 27 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
- ⑬ Egashira M, Hirota Y, Saito-Fujita T, Haraguchi H, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Osuga Y, Fujii T. The presence of cellular senescence and its possible roles in the postpartum uterus. IFFS/JSRM International Meeting 2015, 2015 年 4 月 26 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
- ⑭ Haraguchi H, Hirota Y, Saito-Fujita T, Egashira M, Matsumoto L, Matsuo M, Hiraoka T, Koga K, Dey SK, Osuga Y, Fujii T. MicroRNA controls receptivity to the embryo by regulating progesterone signaling in the cervix and uterus. IFFS/JSRM International Meeting 2015, 2015 年 4 月 26 日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).
- ⑮ 廣田泰. 黄体ホルモンによる子宮内膜の機能調節と着床, 第 29 回日本生殖免疫学会(招待講演), 2014 年 12 月 12 日, 伊藤国際学術研究センター(東京都文京区).
- ⑯ 江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 松本玲央奈, 松尾光徳, 平岡毅大, 大須賀穰, 藤井知行. 分娩後子宮に存在する老化細胞の除去機構と次回妊娠への影響, 第 29 回日本生殖免疫学会, 2014 年 12 月 13 日, 伊藤国際学術研究セ

ンター(東京都文京区).

- ⑬廣田泰. Decidual cellular senescence contributes to preterm delivery, 46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy / 35th Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. (招待講演), 2014年9月19日, 京王プラザホテル(東京都新宿区).
- ⑭Hirota Y. MicroRNA-200a confers progesterone signaling deficiency making the cervix unfavorable to embryo implantation. Gordon Research Conference on Mammalian Reproduction (招待講演), 2014年8月13日, Colby-Sawyer College (New London, NH, USA).
- ⑮江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 松本玲央奈, 松尾光徳, 平岡毅大, 大須賀穰, 藤井知行. 分娩後子宮に存在する老化細胞のクリアランス機構と子宮機能への影響, 第35回日本炎症・再生医学会, 2014年7月2日, 万国津梁館(沖縄県名護市).
- ⑯廣田泰. 妊娠成立に関わるプロゲステロン・シグナルの意義とその調節機構. 第87回日本内分泌学会学術総会(招待講演), 2014年4月26日, 福岡国際会議場(福岡県福岡市).
- ⑰江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 松本玲央奈, 松尾光徳, 大須賀穰, 藤井知行. マウス妊娠子宮に出現する老化細胞のクリアランス機構. 第87回日本内分泌学会学術総会, 2014年4月26日, 福岡国際会議場(福岡県福岡市).
- ⑱廣田泰. 細胞老化シグナルを介した早産の発生機構に着目した新しい治療アプローチについての提案, 第41回日本臨床免疫学会総会(招待講演), 2013年11月28日, 海峡メッセ下関(山口県下関市).
- ⑳江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 松本玲央奈, 松尾光徳, 大須賀穰, 藤井知行. 分娩後子宮に存在する老化細胞のクリアランス機構, 第58回日本生殖医学会学術講演会, 2013年11月15日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
- ㉑原口広史, 廣田泰, 藤田知子, 江頭真宏, 松本玲央奈, 松尾光徳, 甲賀かをり, 大須賀穰, 藤井知行. 着床前の子宮体部内膜の分化・増殖状態の変化は胚受容能を表し、その変化は上皮のプロゲステロン受容体発現によって維持されている, 第58回日本生殖医学会学術講演会, 2013年11月15日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
- ㉒Hirota Y. Defective decidualization with cellular senescence and its outcome, The 9th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility, 2013年11月14日, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市).
- ㉓江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 松本玲央奈, 松尾光徳, 大須賀穰, 藤井知行, 今川和彦, 前多敬一郎. マウス分娩後子宮に存在する老化細胞のクリアランス機構, 第106回日本繁殖生物学学会, 2013年9月12日, 東京農工大学農学部府中キャンパス(東京都府中市).
- ㉔廣田泰. プロゲステロン・シグナルと着床～マウスモデルから得た新しい知見, 第31回日本受精着床学会総会・学術講演会(招待講演), 2013年8月9日, 別府国際コンベンションセンター(大分県別府市).
- ㉕江頭真宏, 廣田泰, 原口広史, 藤田知子, 甲賀かをり, 大須賀穰, 藤井知行. IL-18は子宮内膜上皮細胞由来のIL-8を介して妊娠初期絨毛細胞の細胞遊走と細胞増殖を促す, 第31回日本受精着床学会総会・学術講演会, 2013年8月8日, 別府国際コンベンションセンター(大分県別府市).
- ㉖江頭真宏, 廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 大須賀穰, 藤井知行. Macrophages are involved in the clearance of stromal senescent cells in the postpartum uterus. 第13回東京大学生命科学シンポジウム, 2013年6月8日, 東京大学本郷キャンパス(東京都文京区).
- ㉗廣田泰, 藤田知子, 原口広史, 江頭真宏, 大須賀穰, 藤井知行, 上妻志郎, Dey SK. プロゲステロンによって子宮に誘導されるガレクチン1は妊娠維持に作用する. 第86回日本内分泌学会学術総会, 2013年4月26日, 仙台国際センター(宮城県仙台市).
- ㉘廣田泰, 原口広史, 大須賀穰, 藤井知行, 上妻志郎. プロゲステロンによって誘導されるガレクチン-1は、妊娠の維持に重要である, 第65回日本産科婦人科学会学術講演会, 2013年05月10日, 札幌プリンスホテル(北海道札幌市).

⑳廣田泰, 大須賀穰, 藤井知行, 上妻志郎, Dey SK. 子宮内膜症におけるプロゲステロン応答能の低下(プロゲステロン抵抗性)とプロゲステロン受容体コシヤペロン FKBP52の関与について, 第34回日本エンドメトリオーシス学会(招待講演), 2013年1月19日, 栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市).

㉑Hirota Y, Cha J, Dey SK. Heightened uterine mTOR signaling induces preterm delivery in mice. JST-CREST International Symposium, Frontiers in Immunology and Inflammation: From Molecules to Disease, 2013年2月12日, 一橋記念講堂(東京都千代田区).

㉒廣田泰. 子宮のp53による分娩調節とその機序, 第30回内分泌代謝学サマーマナー(招待講演), 2012年7月13日, 伊香保温泉福一(群馬県伊香保).

㉓廣田泰, 大須賀穰, 上妻志郎, 武谷雄二, Dey SK. p53欠損による子宮の細胞老化および早産の誘導機構, 第33回日本炎症・再生医学会, 2012年7月5日, ホテル日航福岡(福岡県福岡市).

㉔廣田泰, 大須賀穰, 上妻志郎, 武谷雄二. 子宮内膜症のプロゲステロン抵抗性獲得におけるプロゲステロン受容体コシヤペロン FKBP52の関与, 第64回日本産科婦人科学会, 2012年4月13日, 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市).

[図書](計 3件)

①Hirota Y. Springer, Uterine Endometrial Function. 2016, in press.

②廣田泰. メジカルビュー社. プリンシプル産科婦人科学1 婦人科編. 2014, 920.

③廣田泰. 科学評論社, サイトカインのすべて, 2012, 861.

[その他]

1. ホームページ

①Researchmap: 廣田泰

<http://researchmap.jp/yhirota-ky/>

②JST: さきかけ慢性炎症 HP 廣田泰.

http://www.inflam.jst.go.jp/research/p_2210hirota/index.html

2. Research Highlight

Haraguchi H, et al. Mol Endocrinol 論文が、Nature Reviews Endocrinology の Research Highlight で紹介された(Nature Reviews Endocrinology 10,445, 2014)。

3. 受賞

①第29回日本生殖免疫学会での江頭真宏らの演題が学会賞および最高得点演題賞を受賞した。

②原口広史(大学院生、博士課程4年): 平成27年度日本生殖医学会学術奨励賞

6. 研究組織

(1)研究代表者

廣田 泰 (HIROTA, Yasushi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 40598653

(2)研究協力者

藤田 知子 (FUJITA, Tomoko)

東京大学・医学部附属病院・特別研究員

研究者番号: 60375441

原口 広史 (HARAGUCHI, Hirofumi)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院生

松本 玲央奈 (MATSUMOTO, Leona)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院生

江頭 真宏 (EGASHIRA, Mahiro)

東京大学・農学生命科学研究科・大学院生

松尾 光徳 (MATSUO, Mitsunori)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院生

平岡 毅大 (HIRAOKA, Takehiro)

東京大学・大学院医学系研究科・大学院生