

令和 2 年 5 月 12 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：16H04679

研究課題名(和文)子宮の低酸素誘導因子による着床制御機構の解明

研究課題名(英文)Uterine hypoxia inducible factor regulates embryo implantation

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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：胚着床時に子宮で発現する低酸素誘導因子(HIF)の役割を検討した。子宮全体のHIF2欠損マウスは着床障害となること、子宮内膜管腔上皮が消失せず子宮内膜間質と胚の直接的な接触が障害され胚のPI3K-AKT経路不活性化が起こり胚浸潤ができないことがわかった。内膜間質のHIF2欠損マウスも胚浸潤が障害され不妊だったが内膜上皮のHIF2欠損マウスは正常な生殖機能を示し、胚浸潤における内膜間質のHIF2の重要性が明らかになった。本研究により、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という新しい機序が解明された(J Clin Invest 2018)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

着床は胚が子宮内膜に入り込む過程(胚浸潤)を経て成立するが、その仕組みは不明であった。本研究で低酸素誘導因子HIF2aが子宮内膜で作用して胚浸潤を調節していること、子宮内膜間質のHIF2aが子宮内膜管腔上皮を剥離し間質を露出させ胚が子宮内に入り込むのを可能にし、間質が胚とじかに接することによって胚の生存シグナルが活性化すること、が明らかになった(J Clin Invest 2018)。これらの研究成果として胚浸潤の仕組みと胚浸潤の異常による着床障害の機序が世界で初めて解明された。低酸素誘導因子およびその下流因子をターゲットとした着床障害の診断・治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to clarify functions of uterine HIF using transgenic mouse models. Mice with deletion of Hif2 in the whole uterus (Hif2^{-uKO} mice) showed infertility due to implantation failure. Histological analyses in Hif2^{-uKO} mice revealed persistence of the intact luminal epithelium, which blocked direct contact between stroma and embryo, inactivation of PI3K-AKT pathway, and failed embryo invasion. Mice with stromal deletion of Hif2 showed infertility with impaired embryo invasion and those with epithelial deletion of Hif2 showed normal fertility, suggesting the importance of stromal HIF2 in embryo invasion. These findings provide new insight that stromal HIF2 allows trophoblast invasion through detachment of the luminal epithelium and activation of an embryonic survival signal.

研究分野：生殖生物学、産婦人科学

キーワード：着床 低酸素誘導因子 子宮内膜 胚 間質 管腔上皮 着床障害 マウスモデル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

着床は妊娠の起点ともいえる現象で、受精卵と子宮内膜との物理的結合が成立で定義される。受精卵と子宮内膜との接触が特定の条件においてのみ着床が成立することから、着床の成立には受精卵および子宮内膜の時間・空間的に精妙な協調作用が必要とされる。着床に関する研究は生命科学の研究対象として興味深いだけではなく、生殖医学の見地からもその成果は不妊治療への応用や避妊法の開発という点で現代社会からの要求が高まっている分野である。世界的に見ると2050年には15%のカップルが不妊となると推定されており、少子化が叫ばれている近年の社会情勢は不妊症治療の更なる発展を必要としているため、着床に関する基礎研究が社会貢献できる可能性は高い。受精卵が胚盤胞となって子宮内膜管腔上皮に接着し、胚盤胞の外側細胞を構成する栄養膜細胞が子宮内膜間質に浸潤し、子宮内膜における血管新生が活性化され、分化した絨毛外栄養膜細胞と子宮内膜由来の血管内皮細胞によって血管が形成され、子宮からの血液の流入により胎盤・胎児が相対的に高酸素となる。このようにして胎盤が形成され胎児の発育が可能となる。着床前の子宮内膜表面は子宮筋層近くの子宮内膜に比べて低酸素であることから (Genbacev O, et al. Science 1997)、子宮内に存在する着床前期胚も低酸素状態である。着床後の子宮内膜には VEGF などの作用により着床部位を中心に血管新生が急速に進み、胎盤形成が促進される。低酸素誘導因子 Hypoxia Inducible Factor (HIF) は低酸素時に誘導される主要な転写因子であり、着床時の子宮、特に子宮内膜間質(脱落膜)に強く発現しているが、その機能については未だ不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、着床前子宮の低酸素状態が正常な着床や胚発育に重要であるという仮説のもと、子宮の低酸素応答の重要性をマウスの *in vivo* の実験系を用いて検討した。本研究は、子宮特異的遺伝子改変マウスの着床モデルを用いて進めた。

3. 研究の方法

マウスの着床モデルを用いて研究を行った。pimonidazole 法を用いて、着床前子宮内膜の低酸素状態を野生型マウス子宮で確認した。pimonidazole 法では、酸素分圧 10mmHg 以下の領域が検出できる。子宮の HIF の妊娠における意義を子宮特異的 HIF 欠損マウスで検討した。Cre-loxP system を用いて子宮特異的な Cre マウスを用いて HIF 欠損マウスを作成した。HIF1^{-loxP} マウスおよび HIF2^{-loxP} マウスを基にして、子宮全体の Cre である Pgr-Cre マウス、子宮内膜上皮の Cre である Ltf-Cre マウス、子宮内膜間質の Cre である Amhr2-Cre マウスとかけ合わせて子宮全体、子宮内膜上皮、子宮内膜間質の各 HIF 欠損が欠損した雌マウスを作成した。妊娠能がある野生型の雄マウスと交配し、着床能、妊娠能を解析した。着床部位は、組織免疫染色、透過型電気顕微鏡、RNA-seq、定量 PCR などを用いて解析した。

4. 研究成果

野生型マウスに対し低酸素プローブを用いて着床直前の子宮内膜が低酸素であり着床後酸素化が促進されることを示した。次に子宮の HIF に着目し、HIF1^{-loxP} マウスまたは HIF2^{-loxP} マウスを Pgr-Cre マウスと交配させて子宮全体の HIF1 欠損マウス(HIF1^{uKO})および HIF2 欠損マウス(HIF2^{uKO})を作成し、妊娠の表現型を調べたところ、HIF2^{uKO}からは産仔が1匹も得られず、HIF1^{uKO}は約40%の産仔数低下が認められた。次に不妊の表現型が強い HIF2^{uKO}の異常が妊娠のどの段階で起きているのかを調べた。排卵、受精率、着床前の胚盤胞数は、HIF2^{uKO}では異常を認めなかった。胚接着の物理刺激で開始する子宮間質の細胞増殖による膨大化(脱落膜化)が肉眼的に明瞭化する時期である妊娠6日目(妊娠1日目=腔栓確認日)において、HIF2^{uKO}には脱落膜化が認められ胚接着部位の数と重量は正常であったが、妊娠8日目には HIF2^{uKO}の脱落膜化部位は不明瞭化した。その詳細を組織学的に解析したところ、正常なマウスでは子宮管腔上皮が消失し胚の栄養膜細胞の間質への浸潤が開始する時期の妊娠5日目夕において、HIF2^{uKO}には胚接着部位の子宮管腔上皮の消失が認められず栄養膜細胞のアポトーシスが認められ、さらに妊娠6日目には胚の組織学的崩壊が起こっていた。透過型電子顕微鏡を用いた解析では、正常マウスの胚浸潤の過程として子宮内膜管腔上皮と間質との間の基底膜に間隙が生まれその間隙にトロホプラストが浸潤することが判明し、一方で HIF2^{uKO}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間隙が生じずトロホプラスト浸潤が起きず着床障害をきたした。子宮内膜間質の Cre である Amhr2-Cre マウスと HIF2^{-loxP} マウスをかけ合わせて作成した子宮内膜間質の HIF2 欠損マウス(HIF2^{sKO})を用いた解析では、間質からの子宮内膜管腔上皮の剥離と胚浸潤は HIF2^{sKO}でも HIF2^{uKO}と同様に障害されていたが、子宮内膜上皮の Cre である Ltf-Cre マウスと HIF2^{-loxP} マウスをかけ合わせて作成した子宮内膜上皮の HIF2 欠損マウス(HIF2^{eKO})では正常の胚浸潤と着床を示した。このことから、子宮内膜間質細胞の 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。レーザーマイクロダイセクションで採取した HIF2^{uKO}の胚接着部位の子宮内膜間質を用いた RNA-seq の結果から、子宮内膜間質の HIF2 が調節している分子として、LOX、MT2-MMP、VEGF、ADM が同定され、胚着床を制御する低酸素関連因子群の存在が示された。また免疫組織染色により HIF2^{uKO}における胚接着部位の栄養膜細胞のリン酸化 AKT の低下が認められた。以上の結果から、子宮内膜間質の HIF2 は、着床前子宮の低酸素によって誘導され、管腔上皮の間質からの剥離

や胚の生存シグナルである栄養膜細胞の PI3K-AKT 経路活性化を介して胚浸潤をコントロールしていることが解明された (Matsumoto L, Hirota Y, et al. JCI 2018)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計40件（うち査読付論文 40件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 17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 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 Arakawa Tomoko, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Neriishi Kazuaki, Fukuda Shinya, Ma Suke, Sun Hui, Nagashima Natsuki, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Wada Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical aspects and management of inguinal endometriosis: A case series of 20 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 2029 ~ 2036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14059	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 Wake Masaki, Takeda Norihiko, Isagawa Takayuki, Sato Tatsuyuki, Nakagama Yu, Morioka Masaki Suimye, Hirota Yasushi, Asagiri Masataka, Maemura Koji, Manabe Ichiro, Tanabe Kazuaki, Komuro Issei	4. 巻 60
2. 論文標題 Cell Cycle Perturbation Induces Collagen Production in Fibroblasts	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 958 ~ 963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-710	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, Kato 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 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 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 Hidari Tokie, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Koga Kaori, Neriishi Kazuaki, Fukuda Shinya, Nakazawa Akari, Nagashima Natsuki, Ma Suke, Sun Hui, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Women's Health	6. 最初と最後の頁 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12905-019-0760-z	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 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 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 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 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 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 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 Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Neriishi Kazuaki, Nakazawa Akari, Takamura Masashi, Izumi Gentaro, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 225
2. 論文標題 Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 118 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2018.04.021	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	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 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 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 Deng W, Cha J, Yuan J, Haraguchi H, Bartos A, Leishman E, Viollet B, Bradshaw HB, Hirota Y, Dey SK.	4. 巻 126
2. 論文標題 p53 coordinates decidual sestrin 2/AMPK/mTORC1 signaling to govern parturition timing.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Invest	6. 最初と最後の頁 2941-2954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI87715.	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 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 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 2016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 Bolnick AD, Bolnick JM, Kilburn BA, Stewart T, Oakes J, Rodriguez-Kovacs J, Kohan-Ghadr HR, Dai J, Diamond MP, Hirota Y, Drewlo S, Dey SK, Armant DR; NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network.	4. 巻 31
2. 論文標題 Reduced homeobox protein MSX1 in human endometrial tissue is linked to infertility.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hum Reprod	6. 最初と最後の頁 2042-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/dew143.	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 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, Tkamura 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15件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 8件)

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

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 生殖医学の最先端 不妊症治療におけるブレイクスルーを目指して 着床障害の分子機構の解明に基づく着床能の診断法と革新的治療技術の開発
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会 シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本 玲央奈, 廣田泰, 藤田知子, 伊賀上翔太, 田中智基, 平岡毅大, 松尾光徳, 原口広史, 赤枝俊, 武田憲彦, 大須賀穰, 藤井知行
2. 発表標題 低酸素誘導因子HIF2 による子宮内膜への胚浸潤の調節
3. 学会等名 第62回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 天然型プロゲステロンが着床に与える影響
3. 学会等名 第3回最適な不妊治療を考える会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 黄体ホルモンによる子宮の胚受容能と着床の調節機構
3. 学会等名 第5回プロゲステロン研究会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 子宮の線維化：子宮腺筋症～IL6 / STAT3経路の関与～
3. 学会等名 第1回Frontier in basic and clinical research of fibrosis（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 着床障害の分子機構の解明に基づく着床能の診断法と革新的治療技術の開発
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣田泰、平岡毅大、大須賀穰
2. 発表標題 IL6-STAT3経路の活性化が子宮腺筋症の進展に寄与する
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirota Y.
2. 発表標題 IL6-STAT3 signaling in adenomyosis
3. 学会等名 Asian Conference of Endometriosis 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hirota Y.
2. 発表標題 STAT3 promotes uterine regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Mammalian Reproduction (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hirota Y, Hiraoka T, Saito-Fujita T, Harada M, Fujii T, Osuga Y.
2. 発表標題 Activated IL6-STAT3 pathway in adenomyosis
3. 学会等名 World Conference of Endometriosis 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Hirota Y.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 155
3. 書名 Uterine Endometrial Function	

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

1. 著者名 Hirota Y.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 702
3. 書名 Chronic Inflammation	

1. 著者名 廣田泰	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本産婦人科医会	5. 総ページ数 81
3. 書名 研修ノート No99 流産のすべて	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東大産婦人科 廣田研究室
<https://plaza.umin.ac.jp/kyobgyn/recruit/laboratory/hirota.html>
 【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
http://www.h.u-tokyo.ac.jp/vcms_lf/release_20160603-1.pdf
 【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
 【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
https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1219/20191219.pdf

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・特別研究員 (12601)	