

令和 5 年 5 月 30 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：19H03144

研究課題名(和文) マウスモデルを用いた子宮の細胞分化・増殖による胚受容能調節機構の解析

研究課題名(英文) Roles of cell proliferation and differentiation in the acquisition of uterine receptivity

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：着床の過程は、胚対位、胚接着、胚浸潤の3つからなる。胚対位時に子宮内膜上皮の細胞増殖が抑制されるがその機序や意義は不明であった。マウスモデルにより、着床期子宮内膜上皮の細胞増殖抑制が、子宮内膜上皮のプロゲステロン受容体や子宮内膜間質のSTAT3の作用、子宮内膜間質の細胞周期調節因子RBによる作用を介して調節され子宮内膜の着床能の指標になること、子宮内膜上皮の細胞増殖抑制自体が胚浸潤を調節していることが判明した。さらに、ヒト着床期子宮内膜上皮でも細胞増殖抑制が起こり、着床不全では細胞増殖が亢進していたことから、ヒト着床期子宮内膜において細胞増殖能を評価することで着床能が予測できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胚移植の反復不成功で定義される着床不全は有効な診断・治療法がほとんど提案されておらず、子宮内でおこる着床は未だブラックボックスのままであり、着床不全の診断・治療法の確立が生殖医療の残された大きな課題であった。本研究では、マウスモデルを用いて着床不全の機序を新たに明らかにし、機序の解明に基づく新規の診断・治療法への応用のための科学的基盤を確立できた。またヒト着床期子宮内膜において細胞増殖能評価がヒトにおける着床能の予測方法として臨床応用できる可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：The process of embryo implantation consists of three steps: embryo pairing, embryo attachment, and embryo invasion. Cell proliferation of the endometrial epithelium is suppressed during embryo apposition, but the mechanism and the physiological significance remain unclear. Using mouse models, we found that suppression of cell proliferation in the endometrial epithelium during the embryo implantation is regulated by progesterone receptor signaling in the endometrial epithelium, STAT3 signaling in the endometrial stroma, and the cell cycle regulator RB in the endometrial stroma. We also found that the inhibited cell proliferation of the endometrial epithelium governs embryo invasion. Furthermore, we found that the cell proliferation of the human peri-implantation endometrial epithelium is not suppressed in the women with recurrent implantation failure but in the fertile women.

研究分野：産婦人科学

キーワード：胚着床 子宮内膜 細胞増殖能 プロゲステロン受容体 STAT3 網膜芽細胞腫遺伝子 子宮内膜上皮 胚浸潤

1. 研究開始当初の背景

受精卵を用いた着床前診断・スクリーニングの研究・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可能な時代が到来している。その一方、着床不全の治療は有効な診断・治療法がほとんど提案されておらず、子宮内でおこる着床現象は未だブラックボックスのままであり、着床不全の診断・治療法の確立が生殖医療の残された大きな課題である。胚が着床する場が子宮内膜という上皮および間質からなる組織であるが、不妊の侵襲的検査としての子宮内膜組織診による組織学的評価は着床能の検査には有用でなく、不妊の非侵襲的検査としての経腔超音波検査は着床期の子宮内膜厚を診る目的には用いられるが質的な異常を検出できない。さらには有効な治療法もほとんどないのが現状である。このような着床不全の診断・治療の問題を解決するためには、着床機構を明らかにし、革新的な着床不全の治療技術の開発が望まれる。着床研究として生体を用いた解析が有用であり、マウスモデルは着床時の子宮および胚の細胞・分子の機能を遺伝子改変で解析でき、排卵から着床までの時間経過やホルモン変化が比較的類似していることから最も用いられている。着床の過程は、胚対位、胚接着、胚浸潤という3つで大別される。本研究者はこれまでに、これらの過程に重要な経路を見いだしている。この過程として、黄体化に伴う卵巣からの黄体ホルモン(プロゲステロン)分泌により、子宮上皮管腔は狭小化し、子宮内膜の上皮分化・間質増殖が誘導される。この子宮内膜の上皮分化・間質増殖を着床期子宮における proliferation-differentiation switching (PDS) と名付けた。さらに、PDS は子宮内膜の胚受容能 (= 子宮内膜がもつ胚を受け入れ着床できる能力のこと) を獲得したことを示す指標であり、胚接着に向かう子宮内膜の必要条件であることを示した。具体的には、プロゲステロン受容体のコシャペロン FKBP52 の欠損マウス子宮ではプロゲステロン-プロゲステロン受容体経路が活性化せず PDS が抑制され管腔上皮の形態が鋸歯状となり着床不全をきたすこと、FKBP52 欠損マウスへのプロゲステロン投与によりプロゲステロン-プロゲステロン受容体経路の活性化と PDS が回復し管腔上皮がスリット状になり着床不全が解除されることを示し、さらにホメオボックス転写因子 MSX ファミリー MSX1 欠損マウスは PDS が不完全で子宮管腔形態が鋸歯状となり着床率が低下し、MSX ファミリー分子 MSX1 と MSX2 を欠損したマウスは管腔上皮の PDS 異常と細胞極性異常を示し着床不全による不妊となることを示した。ヒト子宮内膜の MSX1 は着床期に増加し、不妊症女性では経産女性と比し子宮内膜の MSX1 発現が低く、マウス同様の細胞極性異常が認められた。したがって、プロゲステロンおよび MSX 依存的調節を受けて PDS や管腔形態変化が起こること、これらの変化が着床の成否と関連することが示された。一方で胚の側の胚接着過程に向かう十分条件として、この時期の卵巣からの卵胞ホルモン(エストロゲン)の作用により、子宮内膜由来の因子を介して胚の transcript のダイナミックな変化が誘導される。これを胚盤胞活性化 (blastocyst activation) と呼ぶ。Blastocyst activation に伴って胚は FAK-PI3K-AKT 経路活性化により接着能を獲得することを示した (PLoS One 2012)。PDS と blastocyst activation がそろった状況で、胚接着が開始する。胚の接着に伴い、子宮内膜間質は細胞増殖がさらに促進され胚を包み込むように増大するが、この間質の変化を脱落膜化と呼ぶ。接着した胚の周囲の子宮内膜上皮は胚に対しては子宮内膜表面のバリアと考えられるが、その後このバリアが消失することで、胚浸潤が可能になる。このバリアの消失に子宮内膜間質の HIF が必須であることを示した。このように、子宮内膜の胚受容能獲得 (PDS) および胚盤胞活性化、子宮内膜上皮への胚接着、子宮内膜への胚浸潤、という多段階の現象が連続的に進行し着床が成立することから、着床不全や不育症(習慣流産)の原因についてもその段階ごとに理解する必要がある。このように着床の開始時に起こる PDS は着床に向けた子宮の準備ができていたことを示す指標であることが本研究者の研究で明らかになってきたものの、その変化自体が着床の成立に必須であるかどうかは不明であった。また PDS という変化が、ヒト子宮の胚受容能の指標としても応用しうるものであるのかも判明していなかった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、着床および着床不全・不育症の分子機構の詳細を明らかにし、生殖医療に寄与する科学的基盤を確立することである。本研究により、着床の最初のステップである子宮の細胞分化・増殖の状態のダイナミックな変化である PDS が、子宮の着床能の指標というだけでなく、着床を支える重要な細胞生物学的な変化であることが明らかになる。本研究の発展によって母体(子宮)による初期胚発育に対する影響が明らかになれば、将来的に不妊症・不育症の原因解明だけでなく、胎児発育不全や妊娠高血圧症候群などの周産期合併症の解明、出生後の児生育との関連についての理解や生活習慣で起こる各種疾患の病因・病態の解明にまでつなげることができると考えられる。

3. 研究の方法

子宮内膜上皮のプロゲステロン受容体 (PGR) 欠損マウス、子宮内膜上皮、子宮内膜間質、子宮全体の STAT3 欠損マウス、子宮の網膜芽細胞腫遺伝子 RB 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、細胞増殖能を Ki67 免疫染色で確認し、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）に分けて子宮内膜管腔上皮の細胞増殖能を2群で比較した。

4. 研究成果

子宮内膜上皮のプロゲステロン受容体欠損マウスでは着床期の子宮内膜上皮の細胞増殖抑制が起こらず、上皮でも間質でもプロゲステロン応答能が低下し、着床に必須のサイトカイン LIF の発現が低下して胚接着が障害された。子宮内膜上皮のプロゲステロン受容体欠損マウスの作成により、子宮内膜上皮のプロゲステロン受容体は上皮の細胞増殖抑制作用と上皮と間質のプロゲステロン応答遺伝子発現調節とにより胚接着を調整していることがわかった。

LIF のシグナル調節因子 STAT3 に着目し、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胚接着が障害された。上皮の STAT3 欠損マウスは子宮管腔が入り組んだ構造を示し、間質の STAT3 欠損マウスは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た。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、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、上皮と間質の STAT3 が異なる経路を介して胚接着を制御することが分かった。まとめると、本研究により、STAT3 が着床期の子宮内膜上皮の増殖抑制に関与することが示された。

子宮の網膜芽細胞腫遺伝子 RB 欠損マウスにより、プロゲステロン補充が子宮内膜上皮の細胞増殖能を抑制し RB 欠損子宮の着床不全が改善すること、胚浸潤の過程ではプロゲステロン作用誘導性の子宮内膜上皮細胞死（ネクロトーシス）と胚側の栄養膜細胞による貪食が重要であること、子宮の RB がプロゲステロン作用と協調して子宮内膜上皮の細胞周期抑制を誘導し胚の TNF α により子宮内膜上皮のネクロトーシス、栄養膜細胞による上皮の貪食、上皮の消失の過程を経て、胚浸潤が起こること、が示された。本研究により、胚浸潤の新たな機序が明らかになった。また、子宮内膜上皮の細胞増殖亢進をきたす着床不全に対してはプロゲステロン補充方法の工夫により治療ができる可能性が考えられた。マウスモデルの結果から、プロゲステロン受容体、STAT3、RB を介して子宮内膜の PDS が誘導されること、PDS 自体も胚浸潤を調節していることが示された。

マウスモデルから得られた知見を着床期のヒト子宮内膜を細胞増殖能のマーカーである Ki67 で検証したところ、ヒト着床期子宮内膜の管腔上皮において、着床不全群では妊娠群と比較して細胞増殖能が亢進していた。この結果から、ヒト着床期子宮内膜において細胞増殖能を評価することで着床能が予測できることが示された。今後、ヒトにおける着床能の予測方法として臨床応用に向けて検討を続ける予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 18件）

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 Arakawa Tomoko, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 PAX8: A Highly Sensitive Marker for the Glands in Extragenital Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1580 ~ 1586
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43032-020-00186-7	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 -
1. 著者名 Sun Hui, Fukuda Shinya, Hirata Tetsuya, Arakawa Tomoko, Ma Suke, Neriishi Kazuaki, Wang Yu, Takeuchi Arisa, Saeki Ai, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Matsumoto Takashi, Koga Kaori, Wada-Hiraike Osamu, Kurihara Masatoshi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 IFITM1 is a Novel, Highly Sensitive Marker for Endometriotic Stromal Cells in Ovarian and Extragenital Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 1595 ~ 1601
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43032-020-00189-4	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 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 Ishizawa Chihiro, Hirota Yasushi, Urata Yoko, Morishima Kaoru, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 Prolapse of a pedunculated uterine leiomyoma through the cervix during GnRH antagonist treatment: Case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2679 ~ 2683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14479	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 Masashi, Koga Kaori, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 A case of hemorrhagic shock occurred during dienogest therapy for uterine adenomyosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2696 ~ 2700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14519	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 Gebriil 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/endo/bqaa195	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 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 Akaeda Shun, Hirota Yasushi, Fukui Yamato, Aikawa Shizu, Shimizu Hirota Ryoko, Kaku Tetsuaki, Gebriil 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, 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 Kunitomi Chisato, Harada Miyuki, Kusamoto Akari, Azhary Jerilee Mk, Nose Emi, Koike Hiroshi, Xu Zixin, Urata Yoko, Takahashi Nozomi, Wada-Hiraike Osamu, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 gaab003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaab003	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 Makabe Tomoko, Koga Kaori, Nagabukuro Hiroshi, Asada Mari, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Takeuchi Arisa, Miyashita Mariko, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 27
2. 論文標題 Use of selective PGE2 receptor antagonists on human endometriotic stromal cells and peritoneal macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 gaaa077
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaaa077	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 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
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 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 Takahashi Y, Sone K, Noda K, Yoshida K, Toyohara Y, Kato K, Inoue F, Kukita A, Taguchi A, Nishida H, Miyamoto Y, Tanikawa M, Tsuruga T, Iriyama T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Hirota Y, Hiraike-Wada O, Oda K, Maruyama M, Osuga Y, Fujii T	4. 巻 16
2. 論文標題 Automated system for diagnosing endometrial cancer by adopting deep-learning technology in hysteroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0248526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0248526	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 Inaba Kei, Wada-Hiraike Osamu, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 16
2. 論文標題 Dienogest suppresses cellular proliferation status of endometrial polyps and acts differently depending on the morphological type	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Women's Health	6. 最初と最後の頁 1.74551E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1745506520952003	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 廣田泰	4. 巻 72
2. 論文標題 【子宮腺筋症と不妊症および妊娠予後】子宮腺筋症の薬物療法と手術療法	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 591 ~ 595
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 松尾光徳、廣田泰	4. 巻 31
2. 論文標題 【いま、脂質がおもしろい~若手研究者による最新の脂質研究~】臨床 脂肪酸代謝物による子宮機能の制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lipid	6. 最初と最後の頁 21 ~ 27
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 平岡毅大、廣田泰	4. 巻 87
2. 論文標題 【着床を考える】着床研究の最前線	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1247 ~ 1252
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 赤枝俊、廣田泰	4. 巻 69
2. 論文標題 【内膜を極めるI-内膜の機能と着床をめぐる最近の話題-】着床の分子メカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1042
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 廣田泰	4. 巻 74
2. 論文標題 【着床環境の改善はどこまで可能か?-エキスパートに聞く最新研究と具体的対処法】同期不全の臨床 プ ロゲステロンが着床に果たす役割とメカニズム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1211 ~ 1216
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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Satoshi, Hirota Yasushi, Ueno Toshihide, Fukui Yamato, Yoshida Emiko, Hayashi Takuo, Kojima Shinya, et al.	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 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 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 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 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 Abe Hajime, Takeda Norihiko, Isagawa Takayuki, Semba Hiroaki, Nishimura Satoshi, Morioka Masaki Suimye, Nakagama Yu, Sato Tatsuyuki, Soma Katsura, Koyama Katsuhiko, Wake Masaki, Katoh Manami, Asagiri Masataka, Neugent Michael L., Kim Jung-whan, Stockmann Christian, Yonezawa Tomo, Inuzuka Ryo, Hirota Yasushi, et al.	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 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 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 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 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 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 2019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 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8件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 着床障害の診断・治療とその発症機序
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会・教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 今改めて生殖外科を考える 子宮腺筋症に対する生殖外科手術の意義
3. 学会等名 第65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 2020年

1. 発表者名 赤枝俊、廣田泰、大須賀穰
2. 発表標題 反復着床不全をどう克服するか？ プロゲステロンによる子宮内膜増殖能と着床の制御機構
3. 学会等名 第65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 2020年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 妊孕能温存を考慮した 子宮内膜症の低侵襲手術を考える
3. 学会等名 第35回日本女性医学学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 月経困難症の外来管理と病診連携
3. 学会等名 東京産婦人科医会城西南ブロック 子宮内膜症研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 内分泌調節による子宮への受精卵の接着・浸潤
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣田泰
2. 発表標題 子宮への着床胚の浸潤に関わる機能的脂質
3. 学会等名 第92回日本生化学学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【プレスリリース】子宮内膜上皮の細胞増殖の持続が着床障害を起こす https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20210105-2.html</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	清水 良子 (Shimizu Ryoko) (30348643)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612)	
研究分担者	原口 広史 (Haraguchi Hirofumi) (50804506)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	
研究分担者	金谷 真由子 (Kanatani Mayuko) (60748862)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (12601)	
研究分担者	松尾 光徳 (Matsuo Mitsunori) (00823618)	東京大学・医学部附属病院・特任臨床医 (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