

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 8 月 24 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09765

研究課題名（和文）子宮内膜（脱落膜）オルガノイドモデルの構築から挑む妊娠高血圧症候群の病態解明

研究課題名（英文）Approaches to understanding the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension using an endometrial organoid model

研究代表者

吉江 幹浩 (Yoshie, Mikihiro)

東京薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：50434014

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト子宮内膜細胞を用いたオルガノイド培養系を作製し、脱落膜化における局所的なプロゲステロン代謝機構の重要性とプロゲステロン受容体膜構成因子の役割を明らかとした。また、胎盤絨毛を構成する合胞体栄養膜細胞への分化過程におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の発現低下が、分化・融合を促進し、妊娠の維持に寄与すること、この発現制御の異常はHDPの発症に関連することが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体環境を模倣する子宮内膜オルガノイド培養系を利用し、子宮内膜における局所的なプロゲステロン代謝機構とプロゲステロン受容体膜構成因子1の役割を明らかとした。脱落膜化過程におけるこれらプロゲステロンシグナル関連因子の発現制御が、着床に向けた子宮内膜の機能的分化を促進し、さらに胎盤形成に関わる合胞体栄養膜細胞への分化・細胞融合を促進したことから、妊娠の成立・維持におけるプロゲステロンシグナル関連因子の発現制御機構の重要性が示唆された。子宮内膜・栄養膜の分化機構の異常と密接に関連するHDPの発症において本シグナル関連因子が治療ターゲットとなりうる可能性が推察された。

研究成果の概要（英文）：We have generated an organoid-like culture model of human endometrium to clarify the importance of local progesterone metabolic mechanisms and the role of progesterone receptor membrane component 1 in decidualization. Down-regulation of progesterone receptor membrane component 1 expression during differentiation into syncytiotrophoblast cells, which constitute placental villi, promotes differentiation and cell fusion which contribute to the maintenance of pregnancy. Furthermore, dysregulation of the progesterone-associated factors may associate with the onset of HDP.

研究分野：生殖内分泌学、薬理学

キーワード：脱落膜化 妊娠高血圧症候群

## 1. 研究開始当初の背景

子宮内膜間質細胞は、主に黄体から産生されるプロゲステロンの影響下において月経周期の分泌期に敷石状の脱落膜細胞へと分化(脱落膜化)し、この時期に起こる受精卵(胞胚)の着床に適した環境を提供する。すなわち、脱落膜化は、胞胚受容能の獲得に不可欠な子宮内膜の変化である。また、着床後の脱落膜組織は、胎盤形成にも関与し、胎児由来栄養膜細胞の浸潤制御や胎児-母体間の免疫寛容の役目を果たすことが知られており、妊娠の成立だけでなく維持にも重要な役割を担う母体組織といえる。

脱落膜化は、プロゲステロンの作用や細胞内 cAMP の増加により誘導され、上記形態変化とインスリン様成長因子結合蛋白質 1 (IGFBP-1) やプロラクチンの産生・分泌によって特徴づけられ、*in vitro* 単層培養系でも再現することが可能である。これまで脱落膜化に関わる因子・シグナルについて内膜間質細胞の *in vitro* モデルを用いて解析してきたが、子宮内膜という高次元組織・環境を鑑みても単層培養系では、脱落膜化において必ずしも生理的狀態を反映していない可能性がある。すなわち、より生体内環境に則した脱落膜化モデル(オルガノイド培養系)を確立することが、この問いの解決に繋がり、さらに詳細な脱落膜化機構が解明されることで、不妊症の改善に貢献できるかもしれない。また、生殖補助医療(ART)の技術は進歩しているが、その一方で、体外受精-胚移植等では質の高い胞胚を取り扱っているにもかかわらず妊娠率が依然として低いことは、胞胚を受け入れる母体(子宮)側に問題があることを示唆するものであり、脱落膜化を含めた胞胚受容能の獲得メカニズムをより正確かつ緻密に調べる必要があるといえる。

妊娠高血圧症候群(HDP)は、早産や胎児発育不全、妊産婦では高血圧、脳出血や腎機能障害を起こす危険性があることから、周産期において十分にケアしなければならない疾患であるにも関わらず、その有効な治療方法は未だに確立されていない。HDP の発症は、胎盤形成時に起こる絨毛外栄養膜細胞(EVT)の脱落膜組織への浸潤と母体螺旋動脈へのリモデリング異常や合法体栄養膜細胞への分化障害による胎盤形成不全とそれに引き続く血管障害により起こるとされている。これまで、HDP に関する研究は、母体(子宮)に浸潤していく EVT や EVT の産生源である絨毛性栄養膜細胞の機能に主に焦点が当たられて行われてきたが、未だに早期診断マーカーの発見や治療・予防薬の創製には至っていない。また、その一方、浸潤を受け入れる母体(脱落膜)側から HDP の発症にアプローチした報告はほとんどないのが現状である。長年、HDP に関する様々な研究がなされているにもかかわらず、依然としてその根本的治療法や予防法はないことから、異なった視点からこの疾患を捉えるといったパラダイムシフトが重要であり、脱落膜化という視点からその異常と HDP との関連性を明らかにし、その予防・治療薬の開発や疾患予測マーカーの発見に貢献したい。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、生体内での子宮内膜を模倣するオルガノイド培養系を構築し、これまで脱落膜研究で主流であった単層培養では捉えきれなかったであろう生理的な脱落膜化現象を分子レベルで解明すること、さらに、これら培養系を活用して、脱落膜(母体側)から HDP の病態発症機構の解明にアプローチするという独自の視点で研究を進め、その治療・予防戦略、さらに診断マーカーを探索することである。また、膜間質細胞の生理的な脱落膜化機構の解明を試みる一環としてプロゲステロン関連因子の役割についても検証した。

## 3. 研究の方法

### (1) 子宮内膜オルガノイド培養系

ヒト子宮内膜組織からコラゲナーゼを用いた消化反応にて内膜間質細胞と上皮細胞を分離した。単層培養にて増殖させた後、マトリゲルに懸濁し、この細胞・マトリゲル懸濁液をプレートに滴下した。その後、上下逆さまの状態でゲル化させる Hanging-drop 法にて培養した。抗サイトケラチン抗体を用いた免疫染色にて腺の形成を確認した。

### (2) 子宮内膜オルガノイドにおける 5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝

上記の培養系を用いて、5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝について検証した。5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬(デュタステリド、フィナステリド)を処置後、プロゲステロンを添加し、3日間培養後に未代謝のプロゲステロンレベルを定量した。

### (3) 内膜間質細胞における 5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝と脱落膜化との関係

内膜間質細胞における脱落膜化過程における 5 $\alpha$ -還元酵素の発現変化と脱落膜化に対する 5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬の効果を検証した。

### (4) 内膜間質細胞の脱落膜化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子 1 の役割

内膜間質細胞の生理的な脱落膜化機構の解明を試みる一環としてプロゲステロン関連因子 1 の役割について検討した。典型的なプロゲステロン受容体とは異なるプロゲステロン受容体膜構成因子 1 は、月経周期の分泌期でその発現が低下すること、さらに培養内膜間質細胞における本因子の阻害・発現抑制は、分化刺激により誘導される脱落膜化反応をさらに促進することを確認している。脱落膜化に伴う細胞老化との関係、また流産症例の脱落膜組織における PGRMC1 発現についても調べた。

#### (5) 胎盤栄養膜細胞の分化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の役割

絨毛表面は、単核の細胞性栄養膜細胞とそれが分化・融合した多角の合胞体栄養膜細胞で構成され、継続的な分化・融合により絨毛機能が維持される。絨毛がん栄養膜細胞 (BeWo) に cAMP 誘導体を処置することで、この分化・融合を再現できる。本培養系を用いてプロゲステロン受容体膜構成因子1の役割を検証した。また、妊娠高血圧腎症と胎児発育不全を併発する胎盤組織におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の発現も調べた。

### 4. 研究成果

#### (1) 子宮内膜オルガノイド培養系

ヒト子宮内膜組織から間質細胞と上皮細胞を分離し、マトリゲルを用いた hanging-drop 法にて培養することでサイトケラチン陽性の腺構造を有する長期間培養可能な子宮内膜上皮オルガノイドを作製した。

#### (2) 内膜上皮オルガノイドにおける5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝

上記の腺構造を形成する内膜上皮オルガノイド培養系を利用し、プロゲステロン代謝における5 $\alpha$ -還元酵素の役割を本酵素の阻害薬であるデュタステリドとフィナステリドを用いて調べた。その結果、5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬の処置によりプロゲステロンの代謝が抑制された。また、内膜上皮細胞株 (EM1) を用いた単層培養系においても5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬の処置は、培養メディアウム中の未代謝 P4 レベルを維持した。一方、P4 代謝物であるアロプレグナノロンは、阻害薬未処置の対照群において検出されたのに対し、5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬処置群でほとんど検出されなかった。以上の結果から、子宮内膜上皮における5 $\alpha$ -還元酵素を介した P4 代謝機構の存在が示唆された。

#### (3) 内膜間質細胞における5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝と脱落膜化との関係

内膜間質細胞では、プロゲステロンと cAMP アナログの処置による脱落膜化刺激により5 $\alpha$ -還元酵素の発現が低下した。また、5 $\alpha$ -還元酵素阻害薬の処置は、間質細胞における P4 代謝を阻害したことから、本細胞における5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝機構の存在を明らかにした。これらの知見は、ヒト子宮内膜における局所的な P4 代謝に5 $\alpha$ -還元酵素が関与しており、分泌期ではこの代謝系が抑制されることで P4 作用が維持され、着床に向けた子宮内膜の機能的分化の促進に寄与することが推察された。

#### (4) 内膜間質細胞の脱落膜化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の役割

内膜間質細胞の生理的な脱落膜化機構の解明を試みる一環としてプロゲステロン関連因子1の役割について検討した。典型的なプロゲステロン受容体とは異なるプロゲステロン受容体膜構成因子1は、月経周期の分泌期でその発現が低下すること、さらに培養内膜間質細胞における本因子の阻害・発現抑制は、分化刺激により誘導される脱落膜化反応をさらに促進することを確認している。また、脱落膜化過程では、分化に伴い一部の細胞では老化様変化を起こすが、本因子の阻害・発現抑制はこの細胞老化を正に制御することも確認している。本研究では、プロゲステロン受容体膜構成因子1の機能抑制による内膜間質細胞の老化機構にフォークヘッド型転写因子 FOXO1 の発現誘導が関与することを明らかとした。また、流産患者の脱落膜組織における本因子の発現低下も確認した。これらの知見から、子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の発現低下が、脱落膜化とそれに伴う細胞老化を促進的に調節することが示唆された。また、脱落膜組織における本因子の発現異常と流産との関係も推察された。

#### (5) 胎盤栄養膜細胞の分化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1の役割

妊娠初期胎においてプロゲステロン受容体膜構成因子1の発現は、合胞体栄養膜細胞と比較して細胞性栄養膜細胞で強くみられ、分化・融合過程において発現レベルが低下することが推察された。BeWo 細胞に分化・融合刺激として cAMP アナログを処置すると本因子の mRNA・タンパク質発現が低下した。さらに分化・融合に対する本因子の阻害薬と siRNA によるノックダウンの効果を検討したところ、阻害薬及びノックダウンは、分化マーカーである絨毛性ゴナドトロピンサブユニット CGA、CGB、細胞融合促進因子 ERVFRD-1 の発現を促進した。また、ルシフェラーゼ活性を持たない LgBiT を発現する BeWo と LgBiT に高い親和性をもつ HiBiT を発現する BeWo を作製し、細胞融合の定量評価が可能な HiBiT system (名古屋大学、亀高諭先生) を構築し、細胞融合に対する本因子の阻害・ノックダウンをしたところ、これらの処置は細胞融合を促進した。また、妊娠高血圧腎症および胎児発育不全の併発症例において栄養膜細胞における本因子の高発現も確認された。これらの結果から、栄養膜細胞の分化過程における本因子の発現低下は HCG 産生や細胞融合を促進し、妊娠の維持に寄与することが示唆された。また、この発現制御の異常は HDP の発症に関連することが推察された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tsuru A, Yoshie M, Kojima J, Yonekawa R, Azumi M, Kusama K, Nishi H, Tamura K	4. 巻 12
2. 論文標題 PGRMC1 Regulates Cellular Senescence via Modulating FOXO1 Expression in Decidualizing Endometrial Stromal Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom12081046	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 Tsuru A, Yoshie M, Yonekawa R, Kojima J, Azumi M, Kusama K, Nishi H, Tamura K	4. 巻 3
2. 論文標題 Possible Involvement of miR-98 in the Regulation of PGRMC1 During Decidualization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine	6. 最初と最後の頁 189 ~ 200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/reprodmed3020015	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 Yoshie M, Kusama K, Tanaka R, Okubo T, Kojima J, Takaesu Y, Isaka K, Nishi H, Tamura K	4. 巻 22
2. 論文標題 Possible Roles of Calreticulin in Uterine Decidualization and Receptivity in Rats and Humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10505 ~ 10505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms221910505	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 吉江幹浩、津留涼也、小島淳哉、草間和哉、西洋孝、田村和広	4. 巻 26
2. 論文標題 子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程における細胞老化とプロゲステロン受容体膜構成因子1との関係	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生殖内分泌学会雑誌	6. 最初と最後の頁 24 ~ 29
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 Kusama K, Fukushima Y, Yoshida K, Sakakibara H, Tsubata N, Yoshie M, Kojima J, Nishi H, Tamura K	4. 巻 27
2. 論文標題 Endometrial epithelial-mesenchymal transition (EMT) by menstruation-related inflammatory factors during hypoxia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 gaab036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaab036	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40件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 津留涼也、吉江幹浩、小島淳哉、草間和哉、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 子宮内膜細胞の分化過程におけるフォークヘッド型転写因子FOXO1を介した細胞老化とプロゲステロン受容体膜構成因子 (PGRMC1) との関係
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 草間和哉、吉江幹浩、田村和広
2. 発表標題 子宮内膜症細胞の上皮間葉系転換におけるCXCL12-CXCR4経路の役割
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Tsuru, M Yoshie, R. Yonekawa, J. Kojima, K. Kusama, H. Nishi and K. Tamura
2. 発表標題 Downregulation of progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) stimulates decidual senescence in human endometrial stromal cells
3. 学会等名 IFPA 2021 meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Yoshida, K. Kusama, K. Kato, M. Yoshie and K. Tamura
2. 発表標題 Alpha-1 antitrypsin-induced endoplasmic reticulum stress provokes extravillous trophoblast invasion
3. 学会等名 IFPA 2021 meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内直也、草間和哉、安曇麻奈、吉江幹浩、田村和広
2. 発表標題 ヒト子宮内膜細胞の胞胚受容準備機構に対する老化細胞除去の効果
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月大貴、吉江幹浩、津留涼也、近藤正行、小島淳哉、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 栄養膜細胞のプロゲステロン代謝と分化における5 $\alpha$ -還元酵素の役割
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉江幹浩
2. 発表標題 子宮内膜細胞の脱落膜化と妊娠関連疾患
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津留涼也、吉江幹浩、小島淳哉、根岸稜太、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 プロゲステロン受容体膜構成因子1 (PGRMC1) の機能阻害は、FOXO1発現誘導を介して脱落膜化と細胞老化を促進する
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 望月大貴、吉江幹浩、津留涼也、近藤正行、小島淳哉、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 栄養膜細胞のプロゲステロン代謝と分化における5 $\alpha$ -還元酵素の役割
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田佳乃子、草間和哉、加藤聖子、安曇麻奈、吉江幹浩、田村和広
2. 発表標題 絨毛外栄養膜細胞の浸潤におけるA1AT制御下の小胞体ストレス誘導性HTRA1の役割
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島淳哉、吉江幹浩、齋藤優里、津留涼也、草間和哉、田村和広、西洋孝
2. 発表標題 異所性妊娠の脱落膜におけるautophagy related (ATG) 2Aの役割
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 草間和哉、山内直也、安曇麻奈、吉江幹浩、田村和広
2. 発表標題 ヒト子宮内膜脱落膜細胞の老化に対する老化細胞除去薬の効果
3. 学会等名 第26回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 A. Tsuru, M. Yoshie, J. Kojima, R. Negishi, R. Yonekawa, K. Kusama, A. Mana, H. Nishi, K. Tamura
2. 発表標題 Downregulation of progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) enhances cyclooxygenase 2 expression via upregulating FOXO1 expression in the process of human endometrial stromal cells differentiation
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 津留涼也、吉江幹浩、根岸稜太、米川涼、小島淳哉、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 子宮内膜間質細胞の分化過程におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1(PGRMC1)を介したCOX2発現調節とその役割
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 胎盤栄養膜細胞の分鈴木芽衣、吉江幹浩、津留涼也、石川源、小島淳哉、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1 (PGRMC1) の役割
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞の分化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1 (PGRMC1) の役割
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 望月大貴、吉江幹浩、津留涼也、近藤正行、小島淳哉、草間和哉、安曇麻奈、西洋孝、田村和広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞の分化・融合過程における5-還元酵素の発現調節とその役割
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢野有都、草間和哉、安曇麻奈、吉江幹浩、石川源、田村和広
2. 発表標題 Alpha 1 antitrypsinによる胎盤栄養膜細胞の炎症反応と細胞融合調節
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 里吉彩華、草間和哉、安曇麻奈、吉江幹浩、田村和広
2. 発表標題 子宮内膜間質細胞におけるalpha 1 antitrypsin発現とMYD88を介した炎症反応作用
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉江 幹浩、岡田 美紗希、石川 源、大丸 貴子、竹下 俊行、加藤 聖子、井坂 恵一、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 栄養膜細胞の機能分化におけるcAMPシグナル仲介因子EPAC2の役割
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、小島 淳哉、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜細胞の分化過程で起こる細胞老化におけるプロゲステロン 受容体膜構成因子1(PGRMC1)の役割
3. 学会等名 第64回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉江 幹浩、津留 涼也、小島 淳哉、草間 和哉、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程における細胞老化とプロゲステロン受容体膜構成因子1との関係
3. 学会等名 第25回 日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 齋藤 優里、小島 淳哉、津留 涼也、吉江 幹浩、草間 和哉、田村 和広、西 洋孝
2. 発表標題 ヒト子宮内膜間質細胞の分化（脱落膜化）におけるオートファジー関連因子ATG2AとATG7の役割
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、小島 淳哉、草間 和哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 妊娠成立時の子宮内膜分化過程で起こるプロゲステロン受容体膜構成因子1と細胞老化
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 草間 和哉、津端 夏王也、吉江 幹浩、小島 淳哉、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜細胞の上皮間葉系転換におけるCXCL12-CXCR4系の役割
3. 学会等名 第142回 日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 草間 和哉、吉江 幹浩、田村 和広
2. 発表標題 ヒト子宮内膜脱落膜細胞におけるEPAC-C/EBP を介したプロラクチン発現機構
3. 学会等名 第93回 日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 佳乃子、草間 和哉、吉江 幹浩、加藤 聖子、石川 源、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞における 1アンチトリプシンとHTRAの発現
3. 学会等名 第28回 日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 福島 優太、草間 和哉、吉田 佳乃子、吉江 幹浩、小島 淳哉、西 洋孝、水野 由美、梶原 健、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜細胞における CXCR4-CXCL12経路活性化と上皮間葉系転換
3. 学会等名 第25回 日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 佳乃子、草間 和哉、加藤 聖子、石川 源、吉江 幹浩、田村 和広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞におけるAlpha 1 antitrypsin誘導性の小胞体ストレスの役割
3. 学会等名 第94回 日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田 佳乃子、草間 和哉、吉江 幹浩、石川 源、加藤 聖子、田村 和広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞における小胞体ストレスを介したAlpha 1 antitrypsinの役割
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福島 優太、草間 和哉、吉江 幹浩、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜機能に及ぼす月経血中の炎症誘導因子の作用
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Yoshie, S. Nakajima, T. Chiba, J. Kojima, H. Nishi, K. Isaka, and K. Tamura
2. 発表標題 5a-reductase-mediated progesterone metabolism in human endometrial epithelial cells
3. 学会等名 The 8th Asian Conference on Endometriosis (ACE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Tamura, H. Sakakibara, K. Kusama and M. Yoshie
2. 発表標題 Impact of proinflammatory mediators on CXCR4 expression in endometrial cells
3. 学会等名 The 8th Asian Conference on Endometriosis (ACE 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋 彩葉、吉江 幹浩、千葉 翼、小島 淳哉、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 ヒト子宮内膜の局所的なプロゲステロン代謝における5 $\alpha$ -還元酵素の関与とその生理的意義
3. 学会等名 第37回日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、米川 涼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 着床に不可欠な子宮内膜間質細胞の脱落膜化におけるPGRMC1の発現調節機構とその役割
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川村 華純、吉江 幹浩、中嶋 彩葉、千葉 翼、小島 淳哉、西 洋孝、田村 和広
2. 発表標題 月経周期における5 $\alpha$ -還元酵素を介したプロゲステロン代謝の抑制が着床に向けた子宮内膜細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、米川 涼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 脱落膜化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1 (PGRMC1) の発現調節とその役割
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、米川 涼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 サイクリックAMPを介したヒト子宮内膜と胎盤栄養膜の分化におけるプロゲステロン受容体膜構成因子1(PGRMC1)の役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村 華純、吉江 幹浩、中嶋 彩葉、千葉 翼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 5 -還元酵素を介したプロゲステロン代謝能の低下が妊娠成立に不可欠な子宮内膜間質細胞の分化を促進する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津留 涼也、吉江 幹浩、米川 涼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 子宮内膜間質細胞の機能的分化過程における細胞老化に対するPGRMC1の役割
3. 学会等名 日本薬学会140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川村 華純、吉江 幹浩、中嶋 彩葉、千葉 翼、小島 淳哉、西 洋孝、井坂 恵一、田村 和広
2. 発表標題 子宮における局所的なプロゲステロン代謝への5 $\alpha$ -還元酵素の関与とその役割
3. 学会等名 日本薬学会140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 吉江 幹浩 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 430
3. 書名 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京薬科大学 内分泌薬理学教室 ホームページ <a href="https://www.ps.toyaku.ac.jp/yakuri/">https://www.ps.toyaku.ac.jp/yakuri/</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	津留 涼也  (Tsuru Atsuya)	東京薬科大学・内分泌薬理学教室	

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
研究協力者	安曇 麻奈  (Azumi Mana)	東京薬科大学・内分泌薬理学教室・助手  (32659)	
研究協力者	小島 淳哉  (Kojima Junya)  (70617539)	東京医科大学・産科婦人科学教室・講師  (32645)	
研究協力者	西 洋孝  (Nishi Hirotaka)  (60307345)	東京医科大学・産科婦人科学教室・教授  (32645)	
研究協力者	草間 和哉  (Kusama Kazuya)  (30579149)	東京薬科大学・内分泌薬理学教室・講師  (32659)	
研究協力者	田村 和広  (Tamura Kazuhiro)  (70281409)	東京薬科大学・内分泌薬理学教室・教授  (32659)	

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