

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号： 3 2 6 2 0

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2020 ~ 2020

課題番号： 2 0 H 0 1 1 1 3

研究課題名 卵管分泌糖タンパク質OVGP1による着床後胚の成長制御に関する組織化学的解析

研究代表者

黒澤 大 (Kurosawa, Masaru)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・私大技術員

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 480,000 円

研究成果の概要：哺乳類の卵管は受精・初期発生に重要な器官であり、その内腔には様々な分子が存在する。我々はこれらのうち、卵管から分泌され配偶子を修飾する糖タンパク質OVGP1の生理機能の解明のため、これまでOvvp1欠損(KO)ハムスターを作成し、着床後に胚成長が停止することを明らかにした。本研究では、この個体発生停止時期を特定するため、着床後子宮を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在までOVGP1を含めた卵管液性因子のin vivoにおける機能は未だ未解明な点が多い。個体発生におけるこの分子の機能を明らかにし、更に着床後の個体発生停止に関わるメカニズムを明確にすることが出来れば、妊娠するものの流産・死産を繰り返す不育症の新しい病態メカニズムの提示につながる可能性がある。

研究分野：産婦人科学

キーワード：卵管分泌糖タンパク質 OVGP1 ゲノム編集 ハムスター 不妊

1. 研究の目的

哺乳類の成熟卵子は卵管内腔において受精し、胚盤胞まで分化したのち、子宮に送り出される。この卵管内腔を満たす卵管液には様々な液性因子が存在するが、その機能は未だ不明なものが多い。我々のグループは、これら因子のうち卵管から分泌され配偶子を修飾する糖タンパク質 OVGP1 を発見、解析してきた。この分子は齧歯類からヒトまで高い一次構造の種間相同性があり、ヒトを含めた哺乳類の受精・初期発生時に広く重要な生理活性を持つことが推測されていた。

我々は、OVGP1 の *in vivo* における機能解明のため、この遺伝子の KO ハムスターをゲノム編集により作成した。これまでの複数の交配実験で、このモデルは妊娠しても正常な発育が阻害され、着床はするものの出産までには至らないことが明らかになった。

OVGP1 は先行研究から *in vivo* において受精との関係が示唆されてはいたが、着床後の胚発生との関連に注目したものはない。本研究は OVGP1 の生殖生理学的機能を解明することを最終目標とし、まず着床後のどの段階で個体発生が停止しているのかを検討した。

2. 研究成果

妊娠ハムスターを用い、個体発生停止時期を形態学的に明らかにすることを試みた。雌 KO、もしくはコントロールとして雌野生型(wt)を雄 wt 個体と同居させ、翌朝に膈内精子を確認し、その正午を 0.5 day-post-coitum (dpc)と定義した。これらの個体を用い、着床後の 5.5 および 8.5 dpc の子宮をまず目視下に観察した。観察に先立ち着床部位を明確にするために 1% シカゴブルー溶液 400 μ L を麻酔下で心臓内に投与した。その結果、平均着床数は 5.5 dpc では KO; 3.6 ± 3.0 (n = 8)、wt; 13.2 ± 1.8 (n = 10)、8.5 dpc では KO; 3.3 ± 2.5 (n = 4)、wt; 15.3 ± 3.8 (n = 4)、と両ステージともに KO 個体では大幅な着床数の低下がみられた。更に雌 KO の 8.5 dpc (n = 4)において、光学顕微鏡を用いて着床部位を観察したところ、4 例中 1 例で着床胚の発育は認められたものの、胎芽の痕跡は確認できなかった。このことから、妊娠 KO 個体では 8.5 dpc までには胚性致死となることが推定される。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyazaki Haruko, Yamanaka Tomoyuki, Oyama Fumitaka, Kino Yoshihiro, Kurosawa Masaru, Yamada-Kurosawa Mizuki, Yamano Risa, Shimogori Tomomi, Hattori Nobutaka, Nukina Nobuyuki	4. 巻 295
2. 論文標題 FACS-array-based cell purification yields a specific transcriptome of striatal medium spiny neurons in a murine Huntington disease model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 9768-9785
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1074/jbc.RA120.012983	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 Kenji Yamatoya, Masaru Kurosawa, Michiko Hirose, Yoshiki Miura, Hikari Taka, Tomoyuki Nakano, Akiko Hasegawa, Kyosuke Kagami, Hiroshi Yoshitake, Kaoru Goto, Takashi Ueno, Hiroshi Fujiwara, Yoichi Shinkai, Frederick W K Kan, Atsuo Ogura, Yoshihiko Araki	4. 巻 110
2. 論文標題 The fluid factor OVGP1 provides a significant oviductal microenvironment for the reproductive process in golden hamster	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 465-475
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/biolre/ioad159.	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
荒木 慶彦	(Araki Yoshihiko)