

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03825

研究課題名(和文)オルガノイド法を用いたミニ子宮内膜作成と子宮内膜再生医療の展開

研究課題名(英文) Establishment of endometrium organoids and application for regenerative medicine of endometrium

研究代表者

杉野 法広 (Sugino, Norihiro)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10263782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：新規のミニ子宮内膜樹立方法の確立：マウス子宮の上皮細胞と間質細胞を独自の培養方法を用いることによって凝集塊が形成された。この凝集塊は、外側を一層の上皮細胞が覆い、内部は間質細胞で充満されている子宮内膜様の構造を呈していた。今回、世界で初めて新規の内膜上皮・間質細胞からなるミニ子宮内膜を作製することに成功した。

子宮内膜上皮オルガノイドの子宮への生着の検討：GFPマウスから分離培養した上皮細胞を用いてオルガノイドを作成し同系統マウスの子宮内に移植した。8週間後GFP陽性の子宮内膜上皮構造が子宮内に構築されていた。子宮に生着する子宮内膜上皮オルガノイドの作成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、最新の手法であるオルガノイド法を利用し、上皮細胞を外側に間質細胞を内側に配置した子宮内膜オルガノイド(ミニ子宮内膜)の作製に世界で初めて成功した。このミニ子宮内膜と胚との共培養によって着床現象の詳細な過程を明らかにすることができ、学術的な意義は大きい。また、子宮内膜の器質的障害を持つ不妊患者に、ミニ子宮内膜を移植することで妊孕性を改善できる可能性を示したものである。子宮性不妊に対する新たな治療法(子宮内膜再生医療)の開発に繋がるものであり、社会的貢献度は大きい。

研究成果の概要(英文)：We, for the first time, newly developed mouse endometrium organoids including both endometrial epithelial cells and stromal cells. Especially, our endometrium organoids are formed by epithelial cells outside and stromal cells inside, which is similar to the normal endometrium. Furthermore, they can be cultured without any extracellular matrix, such as Matrigel, which allows embryos to access the endometrium organoid in vitro. Therefore, we incubated the newly developed endometrium organoids with mouse blastocysts to observe the implantation process. We confirmed the major four steps during implantation; attachment of blastocysts to the epithelium, invagination of the epithelium, entosis (opening of the epithelium), and invasion of the trophoblasts into the stroma. Our newly developed endometrium organoids are useful models to investigate implantation process in vitro and will provide new insights into recurrent implantation failure.

研究分野：産婦人科学

キーワード：子宮内膜 オルガノイド 着床 不妊症 再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の生殖補助技術の進歩にはめざましいものがあるが、子宮内膜の発育不全・器質的障害による子宮性不妊症に対しては、いまだ有効な治療法が見出されていない。特に、頻回の流産手術などの子宮内操作術後の器質的子宮内膜欠損による不妊症患者に対しては、幹細胞移植などの様々な再生医療が試みられているが未だ十分な治療成果が認められていないのが現状である。近年、各臓器で作製されているオルガノイドは、障害臓器に対する再生医療のツールとして注目されている。オルガノイドとは、*in vitro* で作製される実際の臓器を模倣した三次元の小型の器官のことを指し、近年急速に研究が進んでいる。オルガノイドで樹立された三次元培養細胞は、二次元で培養された細胞株や初代培養細胞に比べ、より生体内の細胞に近い遺伝子発現、機能を持つことが知られており、オルガノイド移植は、すでにヒトへの臨床応用が試みられている。子宮内膜上皮細胞は、これまで *in vitro* で培養・増殖させることは困難であったが、近年、オルガノイド法を用いることにより可能となった¹⁻²⁾。つまり、子宮内膜オルガノイドの移植が損傷内膜を再生させる可能性がある。しかし、子宮内膜が着床の場として機能するには、上皮細胞だけでは不十分であることが予測される。我々は、子宮内膜の研究を継続的に行っている中で、着床における子宮内膜間質細胞の重要性を見出している³⁻¹¹⁾。以上より、損傷した内膜を機能的に再生するためには、内膜上皮細胞オルガノイドのみの移植では不十分であり、子宮内膜間質細胞も含んだ構造の混合オルガノイド(ミニ子宮内膜)の作製・移植が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、子宮内膜上皮オルガノイドの作製を基に、間質細胞も伴った「ミニ子宮内膜」を *in vitro* で作製し、それを移植することで子宮の着床機能を回復させ、妊孕性を改善させることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ミニ子宮内膜の作成

子宮内膜上皮オルガノイドの作成

マウス子宮内膜をコラゲナーゼ処理した後、上皮細胞と間質細胞を分離する。上皮細胞はマトリゲルのドロップ内に包埋し、上皮オルガノイド用培養液を加え培養することで、上皮オルガノイドを作製する。GFP 遺伝子導入マウスを用いて、同様に子宮内膜上皮オルガノイドの作成を行う。

子宮内膜上皮細胞と間質細胞の混合オルガノイド(ミニ子宮内膜)の作成

マウス子宮内膜をコラゲナーゼ処理した後、上皮細胞と間質細胞を分離する。上皮細胞はマトリゲルのドロップ内に包埋し、上皮オルガノイド用培養液を加え培養することで、上皮オルガノイドを作製する。間質細胞は単層培養を行う。その後、上皮オルガノイドとトリプシン処理で剥がした間質細胞を非吸着性 96 well plate で培養する。24 時間後にこれら 2 種類の細胞が集合した、いわゆる器官原器 (Organ bud) が形成されるのを確認する。これを培養することでミニ子宮内膜が樹立できているかを以下の方法で確認する。

i) ミニ子宮内膜が子宮内膜としての特徴を持っているかの確認

HE 染色により、腺管とそれを取り囲む間質や血管構造といった組織構築を確認する。

ii) エストロゲンによる細胞増殖、ステロイドレセプターの発現誘導

培養液内にエストロゲン (10-8M) を加えて 7 日間培養することで、上皮細胞と間質細胞の細胞増殖を確認する。さらに、エストロゲンによるエストロゲンレセプターとプロゲステロンレセプターの誘導を免疫染色で確認する。

iii) ミニ子宮内膜の間質細胞脱落膜化の誘導

間質細胞において、脱落膜化が誘導されるかを確認するために、培養液内にエストロゲン (10-8M) とプロゲステロン (10-6M) を加え 14 日間培養する。脱落膜化マーカーである PRL と IGFBP-1 の発現が誘導されるかを免疫染色で確認する。

ミニ子宮内膜と胚の共培養による着床過程の再現モデルの作成

上記のマウスミニ子宮内膜と GFP マウスから採取した胚盤胞の共培養を行い、経時的に組織切片を作製することで、下記の着床現象の 4 つのステージを観察する：(a) attachment: 胚盤胞の上皮細胞への接着、(b) invagination: 上皮細胞が胚盤胞を囲むように陥凹 (implantation chamber) を形成、(c) entosis: 栄養外胚葉による上皮細胞層の貪食、(d) invasion: 間質細胞層への浸潤。

(2) 子宮内膜損傷モデルの作成と子宮内膜オルガノイドの子宮への移植

マウス子宮腔内にエタノールを注入し、子宮内膜が損傷した着床不全モデルマウスを作製す

る。この子宮内膜損傷モデルマウスの子宮内に *in vitro* で作製した子宮内膜オルガノイドを移植することで、子宮内膜の菲薄化が改善するかを調べる。まずは、マウスオルガノイドの移植効果を調べる。GFP マウスより作製した子宮内膜上皮オルガノイドを同系統マウスに移植する。移植細胞の増殖のため恒常的にエストロゲンを分泌するビーズを皮下に投与する。移植後 1、2、4 週間で子宮を回収し、GFP の発現によりオルガノイド由来の子宮内膜構造がマウス子宮内に構築されているかを調べる。

4. 研究成果

(1) ミニ子宮内膜の作成

子宮内膜上皮オルガノイドの作成

当初は、マウス子宮内膜オルガノイドを培養し、レトロウイルスで GFP 遺伝子を導入しそれを移植する計画であった。しかし、子宮内膜オルガノイドへの遺伝子導入効果が非常に低かった。そのため、GFP マウスの子宮内膜オルガノイドを作製・移植する方針とした。GFP マウスを入手し、予定の方法によって子宮内膜上皮オルガノイドを樹立することに成功した。このオルガノイドは GFP 陽性を示しており、移植に適したオルガノイドであることを確認した。また、既報通りの形態・増殖を示すことを確認した。

子宮内膜上皮細胞と間質細胞の混合オルガノイド (ミニ子宮内膜) の作成 (図1)

間質細胞は単層培養で培養することができ、プロゲステロンに反応して脱落膜化を起こすことも確認している。しかし、ミニ子宮内膜を作製するには間質細胞の 3 次元培養を可能にする必要がある。これまで、間質細胞は単層培養しか行っていなかったため、間質細胞の 3 次元培養が可能かを調べた。ヒト、マウス子

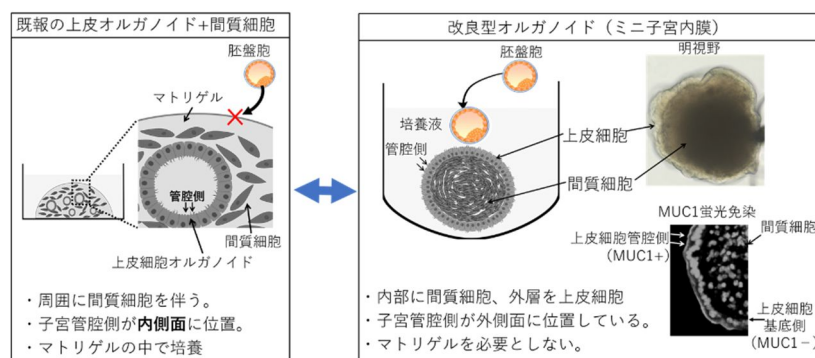


図1: 既報の上皮オルガノイド+間質細胞 (左) と
我々が新たに開発した改良型オルガノイド (右)

宮内膜間質細胞を単層培養で増殖させ、これをトリプシンではがした後、非吸着性 96 well plate で培養した。3 次元の細胞凝集塊を形成することに成功したが、その後培養を続けても細胞増殖は見られなかった。また、培養液内にプロゲステロンを添加し脱落膜化反応が誘導されるかを確認したが、脱落膜化マーカーである IGFBP-1 や PRL 遺伝子の発現誘導は認めなかった。また、マトリゲル内に間質細胞を埋め込むことで同様の実験を行ったが、細胞増殖や脱落膜化は起きなかった。上皮オルガノイドと異なり間質細胞は 3 次元の培養が難しいことが判明した。次に、上皮オルガノイドと間質細胞を非吸着性 96 well plate に播種し培養した。翌日にはこれらが凝集塊を形成し、周囲に間質細胞を伴うオルガノイド構造が作製できた。しかし、その後上皮オルガノイドは増殖したが、間質細胞の増殖は起きなかった。また、この方法では 3 次元状の構造体はマトリゲル内でしか維持されないため、移植組織としては不適切である。また、上皮細胞と間質細胞の構造が生体と逆になっており、実際の子宮内膜構造とは異なるものであった。この構造では上皮細胞層がオルガノイドの内側に向くように配列しており、胚の共培養を行っても、実際の着床現象の再現はできない。世界的にも、現在最先端の技術とされているオルガノイド法を駆使しても *in vitro* 着床モデルの完成は困難だと考えられていた。そこで、我々は、方法を改良し独自の方法を用いることによって、細胞凝集塊が形成された(図1)。この凝集塊は、外側を一層の上皮細胞が覆っており、内部を間質細胞が充填されている子宮内膜様の構造を呈していた。また、この凝集塊は非吸着性 96well plate に播種し培養を継続することができた。このオルガノイドでは、1)内部に間質細胞が充填されその外側を上皮細胞が覆っており、2)上皮細胞のムチン蛋白質 (MUC1) が上皮細胞の外側に位置しているので胚を受容できる構造となっており、3)培養にマトリゲルを必要としない。さらに、この改良型オルガノイドとマウス胚盤胞の共培養により着床現象の過程を再現することに成功した(後述)。今回、新規の方法によって、世界で初めて上皮細胞と間質細胞から構成されるミニ子宮内膜の作製に成功した。

ミニ子宮内膜と胚の共培養による着床過程の再現モデルの作成 (図2)

マウスミニ子宮内膜と GFP マウスから採取した胚盤胞の共培養を行い、経時的に組織切片を作製することで、着床現象の4つのステージを観察することに成功した(図2): (a) attachment: 胚盤胞の上皮細胞への接着、(b) invagination: 上皮細胞が胚盤胞を囲むように陥凹(implantation chamber)を形成、(c) entosis: 栄養外胚葉による上皮細胞層の貪食、(d) invasion: 間質細胞層への浸潤。本研究ではさらにタイムラプスイメージングを用いてこの過程をリアルタイムで観察する系を確立した。

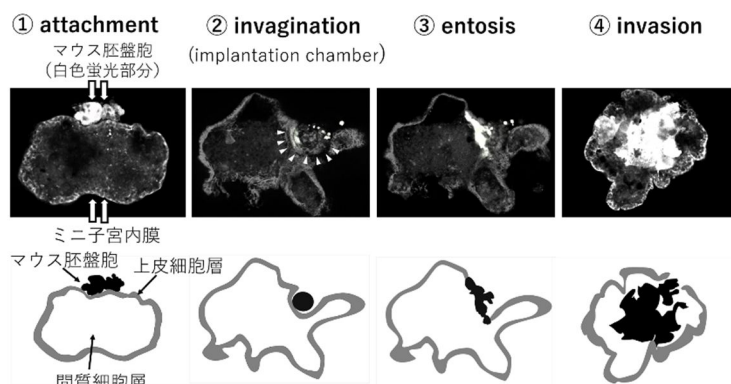


図2: 改良型マウス子宮内膜オルガノイドとマウス胚盤胞の共培養によるin vitro 着床モデル

(2) 子宮内膜損傷モデルの作成と子宮内膜上皮オルガノイドの子宮への移植 (図3)

まず、子宮内膜上皮オルガノイドがマウスの正常の子宮に生着するかを検討した。GFP マウスから分離培養した上皮細胞を用いてオルガノイドを作成し、同系統マウスの子宮内に移植し、エストロゲンとプロゲステロン含有デポ剤を皮下投与した。移植後4週間で子宮を回収し解析したところ、GFP 陽性の子宮内膜上皮構造が子宮内に構築されているのが確認できたので、子宮内膜上皮オルガノイドは移植により生着することが分かった。次に、子宮内膜非薄化モデルを作製し損傷した子宮に子宮内膜上皮オルガノイドの移植を試みた。マウス子宮腔内にエタノールを注入することで子宮内膜が非薄化した着床不全モデルマウスを作成したが、子宮全体が高度の線維化を起こしており、損傷程度が強すぎると考えられ、上皮オルガノイドを移植しても生着しなかった。

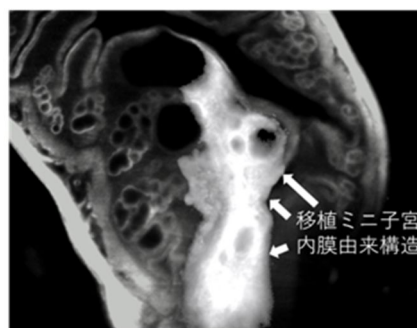


図3: マウス子宮内に移植し生着したミニ子宮内膜
白色蛍光部分: 移植ミニ子宮内膜由来構造

<引用文献>

1. Turco M, Gardner L et. al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. *Nat Cell Biol* 19 (5): 568-577, 2017.
2. Boretto M, Cox B et. al. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability. *Development* 144 (10): 1775-1786, 2017.
3. Tamura I, Sugino N et.al. Importance of C/EBP binding and histone acetylation status in the promoter regions for induction of IGFBP-1, PRL and Mn-SOD by cAMP in human endometrial stromal cells. *Endocrinology* 155, 275-286, 2014.
4. Tamura I, Sugino N et.al. Genome-wide analysis of histone modifications in human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol* 28: 1656-1669, 2014.
5. Tamura I, Sugino N et.al. Novel function of a transcription factor WT1 in regulating decidualization in human endometrial stromal cells and its molecular mechanism. *Endocrinology* 158: 3696-3707, 2017.
6. Tamura I, Sugino N et.al. The distal upstream region of insulin-like growth factor-binding protein-1 enhances its expression in endometrial stromal cells during decidualization. *J Biol Chem* 293: 5270-5280, 2018.
7. Maekawa R, Tamura I, Sugino N et.al. Genome-wide DNA methylation analysis revealed stable DNA methylation status during decidualization in human endometrial stromal cells. *BMC Genomics* 20:324, 2019.
8. Tamura I, Sugino N et.al. Wilms tumor 1 regulates lipid accumulation in human endometrial stromal cells during decidualization. *J Biol Chem* 295:4673-4683, 2020.
9. Tamura I, Sugino N et.al. Transcription factor C/EBP induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol* 520: 111085, 2021.

10. Tamura I, Sugino N et.al. The essential glucose transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBP and WT1 during decidualization of the endometrium. J Biol Chem 297 : 101150, 2021
11. Takagi H, Tamura I, Sugino N et.al. Transcriptional coactivator PGC-1 contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP and p300. J Biol Chem 298: 101874, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tamura I, Shiroshita A, Fujimura T, Tanaka-Doi Y, Shirafuta Y, Taketani T, Sato S, Sugino N	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide analysis of histone modifications underlie the dynamic changes in gene expression during decidualization in human endometrial stromal cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Mol Hum Reprod	6. 最初と最後の頁 -
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 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 Tamura I, Shiroshita A, Fujimura T, Tanaka-Doi Y, Shirafuta Y, Taketani T, Sato S, Sugino N	4. 巻 18
2. 論文標題 Glucose and lipid metabolisms in human endometrial stromal cells during decidualization.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ23-0099.	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 Tamura I, Tamura H, Kawamoto-Jozaki M, Shirafuta Y, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Mihara Y, Taketani T, Sugino N	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of melatonin on the transcriptome of human granulosa cells, fertilization and blastocyst formation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 6731
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms23126731.	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 Maekawa R, Sato S, Tamehisa T, Sakai T, Kajimura T, Sueoka K, Sugino N	4. 巻 12
2. 論文標題 Different DNA methylome, transcriptome and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 8912
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-12899-7.	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 Takagi H, Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Shirafuta, Y. Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N	4. 巻 298
2. 論文標題 Transcriptional coactivator PGC-1a contributes to decidualization by forming a histone-modifying complex with C/EBP and p300.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 101874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2022.101874.	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 Tamura I, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Kajimura T, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N	4. 巻 297
2. 論文標題 The essential glucose transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBP and WT1 during decidualization of the endometrium.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 101150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101150.	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 Tamura I, Tamura H, Jozaki-Kawamoto M, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Mihara Y, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Sugino N	4. 巻 251
2. 論文標題 Long-term melatonin treatment attenuates body weight gain with aging in female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Endocrinol	6. 最初と最後の頁 15-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JOE-20-0462.	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 Shirafuta Y, Tamura I, Ohkawa Y, Maekawa R, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Mihara Y, Taketani T, Shinagawa M, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N	4. 巻 162
2. 論文標題 Integrated analysis of transcriptome and histone modifications in granulosa cells during ovulation in female mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqab128.	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 Tamura I, Kawamoto-Jozaki M, Fujimura T, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Mihara Y, Taketani T, Tamura H, Sugino N	4. 巻 20
2. 論文標題 Relationship between follicular size and developmental capacity of oocytes under controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive technologies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 299-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12382.	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 Tamura I, Takagi H, Tanaka-Doi Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N	4. 巻 295
2. 論文標題 Wilms tumor 1 regulates lipid accumulation in human endometrial stromal cells during decidualization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 4673-4683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.012841.	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 Tamura I, Maekawa R, Jozaki K, Ohkawa Y, Takagi H, Doi-Tanaka Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N	4. 巻 520
2. 論文標題 Transcription factor C/EBP induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111085.	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12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Sugino N
2. 発表標題 Epigenetic Regulation of Decidualization in Human Endometrial Stromal Cells.
3. 学会等名 70th annual scientific meeting of Society for Reproductive Investigation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tamura I, Tamehisa T, Sugino N.
2. 発表標題 The essential glucose transporter GLUT1 is epigenetically upregulated by C/EBPbeta and WT1 during decidualization of human endometrial stromal cells.
3. 学会等名 70th annual scientific meeting of Society for Reproductive Investigation (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sugino N
2. 発表標題 Anti-aging effects on melatonin on follicle development.
3. 学会等名 The 10th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉野法広
2. 発表標題 子宮内膜間質細胞の脱落膜化に伴う遺伝子発現調節機構
3. 学会等名 第39回日本受精着床学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 功、高木遥香、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由美子、前川 亮、竹谷俊明、佐藤 俊、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 転写因子Wilms tumor 1 (WT1)は子宮内膜間質細胞脱落膜化における脂質蓄積を制御する
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	Isao Tamura, Ryo Maekawa, Haruka Takagi, Natsuko Shimizu, Yumiko Tanaka-Doi, Yuichiro Shirafuta, Yumiko Mihara, Toshiaki Taketani, Hiroshi Tamura, Norihiro Sugino
2. 発表標題	C/EBP β a transcription factor, genome-widely regulates gene expression through H3K27ac modifications during decidualization of human endometrial stromal cells (ESCs)
3. 学会等名	第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Haruka Takagi, Isao Tamura, Natsuko Shimizu, Yumiko Tanaka, Yuichiro Shirafuta, Yumiko Mihara, Masahiro Shinagawa, Ryo Maekawa, Toshiaki Taketani, Hiroshi Tamura, Norihiro Sugino
2. 発表標題	Transcriptional coactivator PGC1 α contributes to decidualization by forming a transcription complex with C/EBP β / p300 and inducing epigenomic changes
3. 学会等名	第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	田村 功、前川 亮、田中 結美子、高木 遥香、白蓋雄一郎、三原由実子、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題	ヒト子宮内膜間質細胞の脱落膜化における転写因子C/EBP β を介したヒストン修飾による遺伝子発現制御機構
3. 学会等名	第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	高木遥香、田村 功、清水奈都子、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由実子、品川征大、前川亮、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題	転写共役因子PGC-1 β はC/EBP β 、p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する
3. 学会等名	第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 高木遥香、田村功、藤村大志、清水奈都子、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由実子、前川亮、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 転写共役因子PGC-1 はC/EBP 、 p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する
3. 学会等名 第38回日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木遥香、田村功、藤村大志、清水奈都子、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由実子、前川亮、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 転写共役因子PGC-1aはC/EBPb、p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木遥香、田村功、藤村大志、清水奈都子、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由実子、前川亮、竹谷俊明、田村博史、杉野法広
2. 発表標題 転写共役因子PGC-1aはC/EBPb、p300と転写複合体を形成しエピゲノム変化を誘導することで脱落膜化に貢献する
3. 学会等名 第113回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 田村 功、杉野法広	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 511
3. 書名 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患診療指針 編集 門脇 孝、下村伊一郎 女性性腺機能低下	

1. 著者名 杉野法広	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 697
3. 書名 標準産科婦人科学 第5版 綾部琢哉、板倉敦夫 編集「ホルモン療法」	

1. 著者名 前川 亮、杉野法広	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 232
3. 書名 生殖と周産期のリエゾン 編集 池田智明、苛原稔、吉村泰典 不妊の背景因子と周産期予後：年齢	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	田村 功 (Tamura Isao) (40610663)	山口大学・大学院医学系研究科・助教 (15501)	

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
---------	---------