

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：32620
研究種目：奨励研究
研究期間：2021～2021
課題番号：21H04279
研究課題名 卵巣移植法を用いた初期胚発生における卵管微小環境の重要性についての実証実験

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) 470,000円

研究成果の概要：哺乳類の受精・初期発生は卵管腔内で行われ、そこには様々な分子が存在する。我々はこれらのうち、卵管上皮から分泌され配偶子を修飾する糖タンパク質OVGP1の機能解析のため、これまでOvgp1欠損(KO)ハムスターを作製し、着床後に胚成長が停止し胎生致死となることを明らかにした。本研究では、この表現型が卵管におけるOvgp1欠損に起因するかどうかを確認するため、OVGP1を発現している野生型個体へKO卵巣の移植による機能回復実験を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵管には様々な液性因子が存在するものの、未だin vivoにおける機能に関して明らかになっていない点が多い。OVGP1による着床後の個体発生停止のメカニズムを明らかにすることが出来れば、妊娠後に流産・死産を繰り返す不育症など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

哺乳類の卵管は受精・初期発生に重要な器官である。成熟卵子はその腔内で受精し、胚盤胞まで分化後、子宮に送り出される。卵管内腔には様々な液性因子が存在するものの、その機能は未だ不明なものが多い。

我々は、これら因子のうち卵管上皮から分泌され、配偶子を修飾する糖タンパク質遺伝子 *Ovgp1* 欠損 (KO) ハムスターをゲノム編集により作製した。このモデル動物の受精卵は着床後、初期発生の段階で成長が停止し、胎生致死により出産には至らないことが明らかとなった。この表現型は卵管における *Ovgp1* 欠損によるものと考えられるが、この遺伝子の導入で KO 動物の妊孕性が回復するか検証が必要である。そこで我々は OVGP1 が雌性生殖器官である卵管に発現が限局する分子であることに注目した。この点から、KO 個体の卵管に OVGP1 を発現させるのではなく、この分子を発現している野生型 (wt) 個体に KO 卵巣を移植することを着想した。即ち、本研究では、不妊に繋がる OVGP1 の機能不全の原因を *in vivo* において実証するため、OVGP1 を発現している wt 個体に KO 卵巣を移植し、産仔が得られるかを検討した。

2. 研究成果

卵巣移植には雌 KO、および同系の雌 wt ハムスターを用いた。麻酔下で recipient の卵巣嚢から卵巣を取り残しが可能な限り少なくなる様に摘出し、そこに donor からの卵巣を移入した。術回復後、妊孕性のある雄と交配させ、産仔の遺伝子型を PCR により調べた。

この実験に先立ち、手技確認のため、wt から wt への卵巣移植を行い、雄 wt と交配させたところ、出産率は 11/14 (78%) であった。実際に雌 KO の卵巣を雌 wt に移植し雄 KO と交配させたところ、出産率は 10/26 (38%) であった。移植後に出産したこれら 10 匹のうち 8 匹からの産仔に KO が含まれており、その産仔の KO 率は 23/39 (58%) であった。逆に雌 wt の卵巣を雌 KO に移植し雄 wt と交配させたところ、5 匹中出産した個体はいなかった (0%)。

このように、KO 卵巣を移植した wt では KO が生まれ、wt 卵巣を移植した KO では産仔が得られなかった。これらのことから、OVGP1 KO 動物の不妊は、卵管の機能不全に起因することが強く示唆される。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Sumika Toyama, Catharina Sagita Moniaga, Susumu Nakae, Masaru Kurosawa, Hideoki Ogawa, Mitsutoshi Tominaga, Kenji Takamori	4. 巻 22
2. 論文標題 Regulatory T Cells Exhibit Interleukin-33-Dependent Migratory Behavior during Skin Barrier Disruption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7443-7455
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms22147443.	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)