

令和 6 年 4 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19596

研究課題名（和文）子宮内膜のヒストン修飾に着目した着床障害の診断法の開発

研究課題名（英文）Development of diagnostic method for implantation failure focusing on histone modification of the endometrium

研究代表者

大須賀 穰（Osuga, Yutaka）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80260496

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：子宮内膜のヒストン修飾による着床機構を調べた。着床期ヒト子宮内膜において、H3K27me3の標的遺伝子群の発現上昇が着床不全群で生じた。H3K27me3修飾酵素EZH2がヒト着床不全群で低下した。着床直後のマウス子宮内膜上皮はH3K27me3や細胞増殖に関連する遺伝子を発現していた。H3K27me3経路とその調節を行うPRC2に関連する遺伝子が着床不全群で低下した。子宮特異的EZH2欠損マウスは着床期子宮内膜の細胞増殖異常と胚浸潤障害を伴う着床不全を呈した。マウス着床期子宮内膜では、Ezh2がH3K27me3修飾を介し、細胞周期遺伝子の特に有糸分裂に関わる遺伝子発現を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物学としても臨床医学としても未解明な着床に着目し、子宮内で起こる子宮のエピゲノム変化の意義を示した。特に、「子宮内膜のエピゲノム調節機構による胚着床」は世界的にも十分に検証されていない新しい発想であったことから、今まで解明されていなかったヒト着床期子宮内膜の機能的マーカーを新規に見出すことができた。本研究の成果により、子宮内膜のエピゲノム調節が子宮内環境を整え、子宮と胚の相互作用による胚着床の成立を可能にしていることが明らかとなった。本研究により着床の科学的理解が促進され、子宮内膜の着床能バイオマーカーを見出すことができた。今後の研究により、着床不全の治療法開発への進展が大いに期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the implantation mechanism by histone modification in the endometrium. In human endometrium during the implantation stage, increased expression of H3K27me3 target genes occurred in the implantation failure group. H3K27me3 modifying enzyme EZH2 was decreased in the human implantation failure group. Mouse endometrial epithelium immediately after implantation expressed H3K27me3 and genes related to cell proliferation. Genes related to the H3K27me3 pathway and its regulator PRC2 were decreased in the implantation failure group. Uterine-specific EZH2-deficient mice exhibited implantation failure accompanied by abnormal endometrial cell proliferation and impaired embryonic invasion during the implantation stage. In the mouse endometrium during the implantation stage, Ezh2 suppressed the expression of cell cycle genes, particularly those involved in mitosis, through H3K27me3 modification.

研究分野：産婦人科

キーワード：子宮内膜 ヒストンメチル化 活性化胚盤胞 着床能 着床不全 エピゲノム調節

1. 研究開始当初の背景

体外受精・胚移植の社会的意義が高まった少子高齢化の現代において、良好胚の反復不成功で定義される着床不全は生殖医療の大きな課題である。着床機序は未だわかっておらず、着床不全の診断・治療法開発のための基礎研究は喫緊の課題である。

着床は妊娠の起点であり、胚着床の成立には胚と子宮内膜の時間空間的に精妙な協調作用が必要とされる。体外受精・胚移植が不妊治療としてごく一般化した。本研究者は、着床前の胚対位の過程では、卵巣からのプロゲステロン(P4)の影響下に着床直前にダイナミックな子宮内膜増殖能の変化がおこること(上皮分化・間質増殖、proliferation-differentiation switching (PDS))、PDSが子宮内膜の胚受容能を示す指標で胚接着成立の必要条件であることを示した(Haraguchi H, Osuga Y, et al. Mol Endocrinol 2014)。着床直前に卵巣ホルモン・エストロゲン(E2)の作用により胚盤胞活性化(胚のダイナミックな転写促進)が起こり、EGFR発現、-catenin活性化、FAK/PI3K活性化が認められたのち、子宮への接着反応が始まることを示した(Chaen T, Hirota Y, et al. PLoS One 2012)。P4は核内受容体であるP4受容体(PGR)を介して作用するが、P4-PGRシグナル作用が胚および子宮の着床能付与に必須であることを示した(Haraguchi H, Osuga Y, et al. Mol Endocrinol 2014; Gebriel M, Osuga Y, et al. Endocrinology 2020)。胚接着を誘導する因子としてE2で誘導される子宮からのLIFの存在を示した(Fukui Y, Osuga Y, et al. Endocrinology 2021; Matsuo M, Osuga Y, et al. Endocrinology 2020; Hiraoka T, Osuga Y, et al. Sci Rep 2020)。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のHIF2αとRBが必須であることを示した(Matsumoto L, Osuga Y, et al. J Clin Invest 2018; Akaeda S, Osuga Y, et al. EMBO Rep 2021)。このように多段階の現象が連続的に進行し胚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と本研究者は考えた。胚着床を契機におこる胚のダイナミックなエピゲノム変化の存在については以前から知られるものの、着床の場である子宮内膜のエピゲノム変化やその調節機構は十分に解析されてきていなかった。

本研究者は子宮の細胞増殖能を調節しているretinoblastoma(RB)遺伝子欠損マウスモデルを用いて、着床における上皮・間質細胞の分化・増殖が、その後胚が子宮内膜間質に浸潤する胚浸潤の過程に着床に必須であることを世界で初めて明らかにした(Akaeda S, Osuga Y, et al. EMBO Rep 2021)。

2. 研究の目的

本研究では、子宮内膜のヒストン修飾による胚着床調節機構を明らかにすることを目的とした。ヒト子宮内膜を用いた臨床検体の解析とマウスモデルによる機能解析を有機的に繋げ、胚着床の科学的理解と子宮内膜の着床能バイオマーカー確立に向けた基盤的知見を見出すこととした。ヒト子宮内膜を用いた臨床検体の解析とマウスモデルによる機能解析を有機的に繋げ、胚着床の科学的理解と子宮内膜の着床能バイオマーカー確立を目指して研究を行った。

3. 研究の方法

(1)着床能と関連するヒト子宮内膜のエピゲノム転写調節経路の同定

着床期ヒト子宮内膜組織を用いてRNA-seqを行い、着床不全群と妊孕能を有する対照群の2群間で有意差のある遺伝子群を抽出した。この遺伝子群のプロファイルを調べるため、エピゲノム転写調節データベースを参照し、着床不全患者における変動遺伝子群のエピゲノム調節経路を同定した。ヒストンH3のリジン27トリメチル化(H3K27me3)のヒストン修飾のターゲットとなる分子群をChIP-seqで解析した。

(2)着床期の胚盤胞活性化過程における胚盤胞のDNAメチル化とヒストン修飾による転写調節

卵巣ホルモンの制御下で、休眠胚盤胞は着床直前に遺伝子発現変化を介して着床能力を獲得すると考えられており、この過程は胚盤胞活性化といわれている。活性化胚盤胞が着床能力を獲得した子宮との相互作用で胚盤胞が着床を開始する。休眠胚盤胞と活性化胚盤胞では遺伝子発現レベルが異なるが、この転写制御機構は不明である。マウスでは、着床期に卵巣摘出しエストロゲンを補充せずに毎日プロゲステロンを注射することにより、胚盤胞の休眠が人為的に誘導される。そこにエストロゲンを同時に投与すると、胚盤胞の活性化と着床が起こる。このマウスモデルを着床遅延モデルという。本研究では着床遅延マウスモデルから休眠胚盤胞と活性化胚盤胞を採取し、休眠胚盤胞および活性化胚盤胞におけるエピジェネティックマークを分析した。休眠胚盤胞および活性化胚盤胞を使用してRNA-seq、H3K4me3およびH3K27me3のChIP-seq、メチル化DNA免疫沈降(MeDIP)-seqを行った。

(3)着床能と関連するマウス子宮内膜のエピゲノム転写調節経路の同定

着床期において経時的にマウス子宮を採取し、子宮内膜をレーザーマイクロダイセクション(LMD)を用いて子宮内膜上皮を採取し、RNA-seqを行い、着床期特異的に変動する遺伝子群を

選出し、エピゲノム調節経路のデータベースで参照した。そのターゲットとなる分子群を ChIP-seq で解析した。

(4)着床における子宮の Enhancer of Zeste 2 (EZH2) の機能解析

子宮特異的 EZH2 欠損マウス (EZH2-*loxP*/PGR-Cre マウス (子宮全体の EZH2 欠損)) を作成し、妊娠・着床の表現型を調べる。PRC2 の作用としての H3K27me3 の転写調節のターゲットを同定するため、着床期子宮を用いて ChIP-seq を行った。

4. 研究成果

(1)着床能と関連するヒト子宮内膜のエピゲノム転写調節経路の同定

ヒト着床期子宮内膜の RNA-seq で健常群と着床不全群とで発現変動のある遺伝子を探索した結果、抑制的エピゲノム修飾であるヒストン H3 のリジン 27 トリメチル化 (H3K27me3) の標的遺伝子群の発現上昇が着床不全群で生じていることを見出した。H3K27me3 の修飾に関わる主要な酵素 Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) 発現が着床不全群で低下した。その他、PRC2 の構成分子 SUZ12・JARID2 の低下も認められた。

(2)着床期の胚盤胞活性化過程における胚盤胞の DNA メチル化とヒストン修飾による転写調節

活性化胚盤胞で細胞周期に関連する転写が促進された。活性化胚盤胞において転写抑制された遺伝子で DNA メチル化が促進されていた。DNA メチル化とヒストン H3 トリメチル化に関連する特徴的な転写制御が活性化胚盤胞に認められた。DNA メチル化とヒストン修飾は、着床直前の胚盤胞活性化の制御に関連することが示された。

(3)着床能と関連するマウス子宮内膜のエピゲノム転写調節経路の同定

着床 2 日前の子宮内膜上皮は細胞周期やプロゲステロン受容体シグナル伝達に関連している遺伝子を発現していること、着床 2 日前と 1 日前の子宮内膜上皮は酸化ストレスから保護するグルタチオン経路関連遺伝子を発現していること、着床直後の子宮内膜上皮は H3K27me3、解糖、細胞増殖の調節に関与する遺伝子を発現していること、が示された。特定の遺伝子発現パターンが着床期の子宮内膜機能を支配し、着床成立に寄与している可能性が示された。

(4)着床における子宮の EZH2 の機能解析

着床期のヒト子宮内膜の RNA-seq の結果、エピゲノム転写調節経路の中で転写抑制に働くヒストン H3 のリジン 27 トリメチル化 (H3K27me3) 経路とその調節を行うポリコム複合体 Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) に関連する遺伝子群が着床不全群で低下していることを見出した。さらに、ポリコム複合体 PRC2 の構成因子 EZH2、EED、SUZ12 がそろって着床期に増加することを見出した。着床期マウス子宮での EZH2 が上皮及び間質で認められた。

機能解析として、子宮特異的 *Ezh2* 欠損マウスを用いて子宮内膜の *Ezh2* の機能を解析し、*Ezh2* 欠損マウスでは新生仔数が少なく不妊の表現型を呈すること、不妊の原因として胚浸潤ができないこと、が判明した。マウス着床期子宮内膜を用いて、RNA-seq と H3K27me3 に対する ChIP-seq を行ったところ、*Ezh2* は H3K27me3 修飾を介し、細胞周期遺伝子の特に有糸分裂に関わる遺伝子群の発現を抑制していることを見出した。この結果と合致して、胚浸潤期の子宮内膜の組織形態学的観察により、*Ezh2* 欠損マウス子宮では間質細胞が細胞増殖し続け、多核の脱落膜細胞への分化が障害され、胚浸潤が妨げられていることが示された。

本研究では、ヒト臨床検体とマウスモデルという 2 つの強力な研究ツールを生かして基礎的研究を堅実に進め、生物学としても臨床医学としても未解明な胚着床に着目し、子宮内で起こる子宮のエピゲノム変化の意義を示した。特に、「子宮内膜のエピゲノム調節機構による胚着床」は世界的にも十分に検証されていない新しい発想であったことから、今まで解明されていなかったヒト着床期子宮内膜の機能的マーカーを新規に見出すことができた。本研究の成果により、子宮内膜のエピゲノム調節が子宮内環境を整え、子宮と胚の相互作用による胚着床の成立を可能にしていることが明らかとなった。本研究により着床の科学的理解が促進され、子宮内膜の着床能バイオマーカーを見出すことができた。今後の研究により、着床不全の治療法開発への進展が大いに期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nose-Ogura S, Yoshino O, Kamoto-Nakamura H, Kanatani M, Harada M, Hiraie O, Saito S, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 52
2. 論文標題 Age and menstrual cycle may be important in establishing pregnancy in female athletes after retirement from competition	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Phys Sportsmed	6. 最初と最後の頁 175-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00913847.2023.2199687	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 Salehi R, Wyse BA, Asare-Werehene M, Esfandiarinezhad F, Abedini A, Pan B, Urata Y, Gutsol A, Vinas JL, Jahangiri S, Xue K, Xue Y, Burns KD, Vanderhyden B, Li J, Osuga Y, Burger D, Tan SL, Librach CL, Tsang BK.	4. 巻 16
2. 論文標題 Androgen-induced exosomal miR-379-5p release determines granulosa cell fate: cellular mechanism involved in polycystic ovaries	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Ovarian Res	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-023-01141-1	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 Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Sakashita A, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Hiraoka T, Akaeda S, Matsuo M, Osuga Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 The EZH2-PRC2-H3K27me3 axis governs the endometrial cell cycle and differentiation for blastocyst invasion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death Dis	6. 最初と最後の頁 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05832-x	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 M, Harada M, Horie A, Dai Y, Horiguchi I, Kikuchi E, Kimura F, Koizumi T, Komeya M, Mizunuma N, Oseto K, Ota K, Shimizu C, Sugimoto K, Takae S, Takeuchi E, Nishi H, Yumura Y, Furui T, Takai Y, Morishige KI, Watanabe C, Osuga Y, Suzuki N.	4. 巻 28
2. 論文標題 Effect of a web-based fertility preservation training program for medical professionals in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 1112-1120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-023-02366-2	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 T, Osuga Y, Hirota Y.	4. 巻 49
2. 論文標題 Current perspectives on endometrial receptivity: A comprehensive overview of etiology and treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2397-2409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15759	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 Urata Y, Salehi R, Wyse BA, Jahangiri S, Librach CL, Tzeng CR, Osuga Y, Tsang B.	4. 巻 16
2. 論文標題 Neuropeptide Y directly reduced apoptosis of granulosa cells, and the expression of NPY and its receptors in PCOS subjects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Ovarian Res	6. 最初と最後の頁 182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13048-023-01261-8	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 Takeshige Y, Jwa SC, Hirota Y, Osuga Y, Kuramoto T, Mio Y, Furui K, Kinutani M, Shiotani M, Asada Y, Kamiya H, Yoshida H, Igarashi H, Kyono K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Clinical outcomes of personalized blastocyst embryo transfer after endometrial receptivity analysis: A multicenter, retrospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 e12550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12550	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 Ishikawa H, Yoshino O, Taniguchi F, Harada T, Momoeda M, Osuga Y, Hikake T, Hattori Y, Hanawa M, Inaba Y, Hanaoka H, Koga K.	4. 巻 21
2. 論文標題 Efficacy and safety of a novel pain management device, AT-04, for endometriosis-related pain: study protocol for a phase III randomized controlled trial	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Reprod Health	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12978-024-01739-8	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 Endometriosis Initiative Group.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 A Call for New Theories on the Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Minim Invasive Gynecol	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) 10.1016/j.jmig.2024.02.004	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 Urata Y, Harada M, Komiya S, Akiyama I, Tuchida C, Nakaoka Y, Fukuda A, Morimoto Y, Kawahara T, Ishikawa Y, Osuga Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Lifestyle and fertility-specific quality of life affect reproductive outcomes in couples undergoing in vitro fertilization	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Front Endocrinol (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 1346084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2024.1346084	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 Hisano M, Nakagawa K, Ono M, Yoshino O, Saito T, Hirota Y, Inoue E, Kikuchi K, Nakamura H, Yamaguchi K.	4. 巻 102
2. 論文標題 Multicenter, 2-dose single-group controlled trial of tacrolimus for the severe infertility patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e34317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000034317	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 大須賀穰	4. 巻 75
2. 論文標題 不妊治療の保険適用への困難な道のりを乗り越えて	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 386-391
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 能瀬さやか, 原田美由紀, 大須賀穰	4. 巻 90
2. 論文標題 不妊診療保険適用の影響と課題	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 333-337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34433/og.0000000093	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 大須賀穰, 寺田幸弘	4. 巻 28
2. 論文標題 保険適用拡大がもたらすもの	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アニムス	6. 最初と最後の頁 3-11
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 72
2. 論文標題 不妊症診療における保険適用拡大とその展望	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 S97-S104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18916/masui.2023130015	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 72
2. 論文標題 不妊症診療 保険適用拡大と課題	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 635-642
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 藍川志津, 廣田泰	4. 巻 72
2. 論文標題 脂質メディエーターによる妊娠初期過程制御	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2909-2913
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 72
2. 論文標題 保険適用となった生殖医療で用いられる医薬品	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 561-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sp.0000002574	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 72
2. 論文標題 保険適用の過程で行った学会の対応 ガイドライン, 医薬品の調査と要望書	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 557-560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sp.0000002573	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 福井大和, 廣田泰	4. 巻 72
2. 論文標題 着床障害の検査	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アニムス	6. 最初と最後の頁 28-32
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 Hiraoka T, Hirota Y, Aikawa S, Iida R, Ishizawa C, Kaku T, Hirata T, Fukui Y, Akaeda S, Matsuo M, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Osuga Y	4. 巻 163
2. 論文標題 Constant Activation of STAT3 Contributes to the Development of Adenomyosis in Females	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqac044	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 Yamada, Ishikawa, Iwasa, Oishi, Osuka, Oka, Ono, Ono, Orisaka, Kanasaki, Kawano, Kawamura, Kishi, Kimura, Kuroda, Kuwahara, Kobayashi, Komiya, Saito, Sato, Sato, Shiraishi, Shirasawa, Suzuki, Takai, Takae, Takahashi, Takiuchi, Tachibana, Tamura, Tamura, Jwa, Baba, Harada, Hirata, Fukui, Fukuda, Fukuhara, Maruyama, Yumura, Yoshino, Hirota, Tsujimura, Kuji, Osuga	4. 巻 21
2. 論文標題 Guidelines for Reproductive Medicine in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12483	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 Maeda E, Hiraike O, Sugimori H, Kinoshita A, Hirao M, Nomura K, Osuga Y	4. 巻 45
2. 論文標題 Working conditions contribute to fertility-related quality of life: a cross-sectional study in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive BioMedicine Online	6. 最初と最後の頁 1285 ~ 1295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2022.07.006	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 Koike H, Harada M, Kusamoto A, Xu Zixin, Tanaka Tsurugi, Sakaguchi N, Kunitomi C, Azhary JMK, Takahashi N, Urata Y, Osuga Y	4. 巻 14
2. 論文標題 Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1124405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2023.1124405	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 Akashi K, Yamada M, Jwa SC, Utsuno H, Kamijo S, Hirota Y, Tanaka M, Osuga Y. Kuji N	4. 巻 14
2. 論文標題 Artificial oocyte activation using Ca ²⁺ ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1131808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2023.1131808	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 Sun Hui, Hirata Tetsuya, Koga Kaori, Arakawa Tomoko, Nagashima Natsuki, Neriishi Kazuaki, Elsherbini Mohammed, Maki Eiko, Izumi Gentaro, Harada Miyuki, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka	4. 巻 3
2. 論文標題 Elevated phosphorylation of estrogen receptor at serine-118 in ovarian endometrioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 F&S Science	6. 最初と最後の頁 401 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xfss.2022.04.004	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 Koike Hiroshi, Harada Miyuki, Kusamoto Akari, Kunitomi Chisato, Xu Zixin, Tanaka Tsurugi, Urata Yoko, Nose Emi, Takahashi Nozomi, Wada-Hiraike Osamu, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Osuga Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Notch Signaling Induced by Endoplasmic Reticulum Stress Regulates Cumulus-Oocyte Complex Expansion in Polycystic Ovary Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1037 ~ 1037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12081037	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 Elsherbini Mohammed, Koga Kaori, Hiraoka Takehiro, Kumasawa Keiichi, Maki Eiko, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Takeuchi Arisa, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Establishment of a novel mouse model of adenomyosis suitable for longitudinal and quantitative analysis and perinatal outcome studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17515 ~ 17515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22413-8	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 Elsherbini Mohammed, Koga Kaori, Maki Eiko, Kumasawa Keiichi, Satake Erina, Taguchi Ayumi, Makabe Tomoko, Takeuchi Arisa, Izumi Gentaro, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Wada-Hiraike Osamu, Osuga Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Chronic Exposure to Endometriosis on Perinatal Outcomes: Establishment of a Mouse Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 2627 ~ 2627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10102627	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 大須賀 穰	4. 巻 29
2. 論文標題 連載 ホルモンQ & A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	6. 最初と最後の頁 67 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34449/J0015.29.02_0067-0070	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 大須賀 穰	4. 巻 29
2. 論文標題 連載 ホルモンQ & A	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	6. 最初と最後の頁 67 ~ 70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34449/J0015.29.02_0067-0070	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 福井 大和、廣田 泰	4. 巻 28
2. 論文標題 着床障害の検査	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 アニムス	6. 最初と最後の頁 28 ~ 32
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 福井 大和、廣田 泰	4. 巻 71
2. 論文標題 特集 どうする? 子宮腺筋症の管理 2.子宮腺筋症の病因・病態	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1403 ~ 1408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sp.0000002364	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 藍川 志津、廣田 泰	4. 巻 29
2. 論文標題 特集 子宮内膜機能の基礎と臨床 子宮内膜機能と胚着床・胚浸潤の観点から-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	6. 最初と最後の頁 37 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34449/J0015.29.03_0037-0041	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 89
2. 論文標題 特集 プロゲステロン・プロゲストーゲン・プロゲスチン-黄体ホルモンのすべて- 黄体ホルモンの基礎 黄体ホルモンの分子機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 919 ~ 923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34433/J00525.2022284578	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 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 子宮腺筋症を合併する不妊症の病態と対策
3. 学会等名 第44回日本エンドメトリーシス学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 子宮腺筋症治療の現状とその課題へのアプローチ
3. 学会等名 第4回滋賀県産科婦人科医会 学術研修会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 ART領域での先進医療の現状
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 不妊症診療における保険適用拡大とその展望
3. 学会等名 第70回日本麻酔科学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 胚浸潤を調節する子宮内膜の分子機構
3. 学会等名 第41回日本受精着床学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 福井 大和, 廣田 泰, 藍川 志津, 石沢 千尋, He Xueting, 飯田 麗, 赤枝 俊, 平岡 毅大, 松尾 光徳, 大須賀 穰
2. 発表標題 子宮におけるEZH2-PRC2-H3K27me3経路が胚浸潤において果たす役割
3. 学会等名 第41回日本受精着床学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 妊孕能温存を考慮した器質性月経困難症の管理
3. 学会等名 第24回西新宿産婦人科研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 生殖医療の保険適用拡大と今後の課題
3. 学会等名 第45回日本内分泌学会東北地方部会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hirota Y
2. 発表標題 Expansion of insurance coverage for infertility treatment in Japan
3. 学会等名 FIGO 2023 World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 着床不全へのアプローチ～生殖医療の質の向上を目指して～
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 生殖補助医療の保険適用開始前と開始後の変化
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 子宮腺筋症の黄体ホルモン療法と妊孕能温存療法
3. 学会等名 第16回山口県プロゲスチン療法研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 拳児希望を有する子宮腺筋症の取り扱いと病巣除去術の意義
3. 学会等名 第45回日本エンドメトリオーシス学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 妊孕能温存を考慮した器質性月経困難症の管理
3. 学会等名 第45回日本エンドメトリーオーシス学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 子宮内膜症・腺筋症の妊孕能温存とホルモン療法
3. 学会等名 第23回東海不妊内分泌研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 廣田 泰
2. 発表標題 生殖補助医療のトピックス：保険適用とその課題
3. 学会等名 第74回徳島不妊・内分泌研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔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	廣田 泰 (Hirota Yasushi) (40598653)	東京大学・医学部附属病院・教授 (12601)	

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 分 担 者	藍川 志津 (Aikawa Shizu) (80884577)	東京大学・医学部附属病院・特任研究員 (12601)	
研究 分 担 者	赤枝 俊 (Akaeda Shun) (10898084)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員 (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