

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation (PRIME) 「Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies」

研究開発課題名： (日本語) 子宮の生理的機能に関わる脂肪酸代謝産物の同定と機能の解析
(英語) Identification of fatty acid metabolites linked to physiological functions of the uterus.

研究開発担当者 (日本語) 医学部附属病院 女性診療科・産科 講師 廣田泰
所属 役職 氏名： (英語) Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokyo.
Lecturer. Yasushi Hirota.

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

子宮の COX2 欠損の雌マウスを、妊孕性のある野生型雄マウスと交配させ、妊娠の表現型を検討した。子宮の COX2 欠損マウスでは、着床数はコントロールマウスと同じであったが分娩仔数が減少しており、胚は子宮内膜上皮に接着するもののその後の子宮内膜間質への栄養膜細胞の浸潤能が低下していたことから、着床の過程のうち胚浸潤とその後の胎盤形成の異常が着床障害の原因になっている可能性が明らかとなった。

英文

Uterus-specific cyclooxygenase-2 (COX-2) deficient mice showed the significant reduction of litter size due to implantation failure. Although COX-2 was normally expressed in the embryos existing in the uteri of COX-2 conditional knockout mice, trophoblast invasion into the uterine stroma was markedly compromised at the uteri of COX-2 conditional knockout mice. These findings suggest that uterine COX-2 supports embryonic invasion into the endometrial stroma, which may lead to successful placental formation.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 10 件）

1. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Yoshino O, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. A potential role of endoplasmic reticulum stress in development of ovarian hyperstimulation syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2016, 428, 161-9.
2. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016, 101, 2371-9.
3. Bolnick AD, Bolnick JM, Kilburn BA, Stewart T, Oakes J, Rodriguez-Kovacs J, Kohan-Ghadr HR, Dai J, Diamond MP, Hirota Y, Drewlo S, Dey SK, Armant DR; NICHD National Cooperative Reproductive Medicine Network. Reduced homeobox protein MSX1 in human endometrial tissue is linked to infertility. *Hum Reprod*. 2016, 31, 2042-50.
4. Hiraoka T, Hirota Y, Saito-Fujita T, Matsuo M, Egashira M, Matsumoto L, Haraguchi H, Dey SK, Furukawa KS, Fujii T, Osuga Y. STAT3 accelerates uterine epithelial regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation. *JCI Insight*. 2016, 1, e87591.
5. Takamura M, Koga K, Izumi G, Urata Y, Nagai M, Hasegawa A, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Neutrophil depletion reduces endometriotic lesion formation in mice. *Am J Reprod Immunol*. 2016, 76, 193-8.
6. Deng W, Cha J, Yuan J, Haraguchi H, Bartos A, Leishman E, Viollet B, Bradshaw HB, Hirota Y, Dey SK. p53 coordinates decidual sestrin 2/AMPK/mTORC1 signaling to govern parturition timing. *J Clin Invest*. 2016, 126, 2941-54.
7. Izumi G, Koga K, Takamura M, Makabe T, Nagai M, Urata Y, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. *Fertil Steril*. 2017, 107, 167-173.e2.
8. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Fujii T, Osuga Y. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016, 207, 157-161.

9. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, Zhao L, Azhary JM, Yoshino O, Izumi G, Hirata T, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. *Endocrinology*. 2017, 158, 84-97.
10. Makabe T, Koga K, Miyashita M, Takeuchi A, Sue F, Taguchi A, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, VEGF and NGF expression in human endometriotic stromal cells. *J Reprod Immunol*. 2017, 119, 44-48.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 天然型プロゲステロンが着床に与える影響, 口頭, 廣田泰, AP 東京八重洲通り, 2016/5/26, 国内.
2. 黄体ホルモンによる子宮の胚受容能と着床の調節機構, 口頭, 廣田泰, ザ・プリンスパークタワー東京, 2016/6/4, 国内.
3. STAT3 promotes uterine regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation, 口頭, 廣田泰, Waterville Valley, NH, USA, 2016/8/24, 国外.
4. IL6-STAT3 signaling in adenomyosis, 口頭, 廣田泰, 大阪国際会議場, 2016/9/22, 国内.
5. 脱細胞化組織移植のマウスモデルを用いた子宮内膜再生における STAT3 の役割, ポスター, 平岡毅大,廣田泰,藤田知子,赤枝俊,田中智基,松尾光徳,江頭真宏,松本玲央奈,原口広史,古川克子,大須賀穰,藤井知行, パシフィコ横浜, 2016/12/2, 国内.
6. 着床期胚が接着する場の子宮内膜管腔上皮における遺伝子発現プロファイル, ポスター, 伊賀上翔太,廣田泰,藤田知子,原口広史,松本玲央奈,松尾光徳,平岡毅大,赤枝俊,田中智基,大須賀穰,藤井知行, パシフィコ横浜, 2016/12/2, 国内.
7. 子宮の線維化: 子宮腺筋症~IL6/STAT3 経路の関与~, 口頭, 廣田泰, TKP ガーデンシティ PREMIUM 名古屋駅前, 2017/3/4, 国内.
8. 脱細胞化組織移植技術を用いたマウス子宮再生過程における転写因子 STAT3 の機能的意義, 口演, 平岡毅大,廣田泰,藤田知子,赤枝俊,田中智基,松尾光徳,江頭真宏,松本玲央奈,原口広史,古川克子,大須賀穰,藤井知行, 仙台国際センター, 2017/3/8, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. プレスリリース『転写因子 STAT3 を介した子宮内膜の再構築と子宮の再生の仕組み』, 廣田泰, 東京大学, 2016/6/3, 国内.

(4) 特許出願

特記すべきものなし