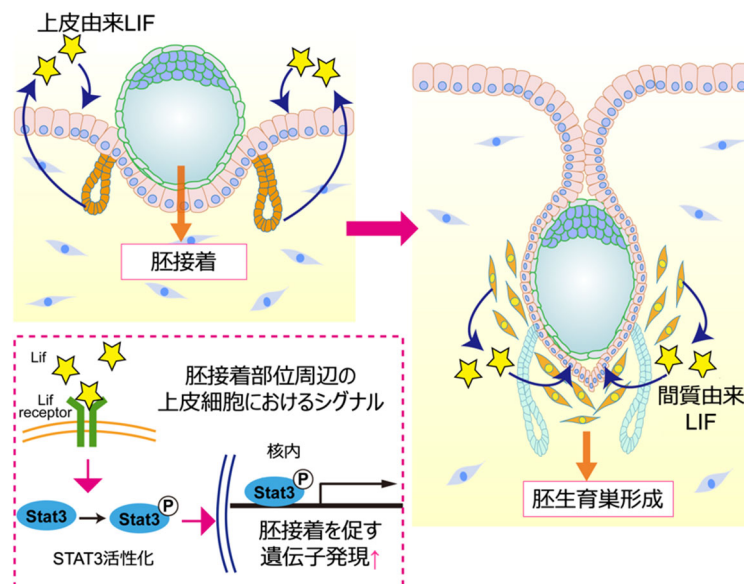


東京大学
科学技術振興機構 (JST)

着床不全が起きる仕組みの一つをマウスを用いて説明 ——着床過程の解明が示唆する、着床不全の新たな診断・治療戦略の可能性——

発表のポイント

- ◆着床不全が起こる仕組みの一つを、マウスの着床モデルを用いて明らかにしました。
- ◆サイトカイン Leukemia inhibitory factor (LIF) は子宮内膜の上皮と間質から分泌され、上皮と間質のLIFが協働して胚着着と胚生育を調節し、着床が成立することを示しました。
- ◆今後、不妊症の新しい診断法や治療法の開発につながることを期待されます。



LIFによる着床期子宮内膜の機能制御

概要

東京大学医学部附属病院の藍川志津特任研究員、平岡毅大助教（研究当時、現：大阪大学特任助教）、東京大学大学院医学系研究科の大須賀穰教授、廣田泰教授らは、着床期子宮内膜（注1）から分泌されるサイトカイン（注2）である Leukemia inhibitory factor (LIF)（注3）は子宮内膜の上皮と間質で産生され、上皮と間質のそれぞれのLIFが子宮内膜自身に作用し、上皮のLIFが胚着着しやすい環境を整え、間質のLIFがその後の胚生育に働き、着床成立に寄与していることを、マウスモデルの研究で明らかにしました。

不妊症は世界の成人人口の約6人に1人が直面する問題です。少子化が急速に進行している日本では、新生児の10人に1人が体外受精・胚移植を含む生殖補助医療で出生する時代となっています。生殖補助医療の進歩にもかかわらず、良好胚を繰り返し胚移植しても妊娠しない着床不全は不妊治療の最大の課題となっています。本研究成果は、着床不全が起こる仕組みの一つを明らかにしたもので、不妊症の新規診断・治療法の開発につながることを期待されます。

発表内容

〈研究の背景〉

着床は、子宮内に入ってきた胚が子宮内膜と結合する最初のステップで、その後の妊娠維持・胎児発育を大きく左右します。着床過程は、胚が着床する位置を決定し（胚配置）（注 4）、子宮内膜に接着する過程（胚接着）（注 5）、さらに、胚の最外層に位置する栄養膜細胞が子宮内膜に入り込む過程（胚浸潤）（注 6）を経て着床は成立し、その後胎盤が形成されます（図 1）。胚を受け入れる子宮内膜は主に、上皮細胞と線維芽細胞系の間質細胞から構成されます。胚が上皮細胞に接着すると、子宮内膜の組織構造は大きく変化します。近年、マウスを用いた解析から、胚接着後にはその周囲の上皮層が深い谷底状の構造（図 1）を形成すること、この形態変化はその後の胚浸潤や妊娠維持を左右することが明らかとなっています。着床のそれぞれのステップは正常な妊娠の成立に不可欠であり、胚・子宮内膜間相互作用は厳密に制御される必要がありますが、その詳細な分子機構は未だ謎が多く残されています。

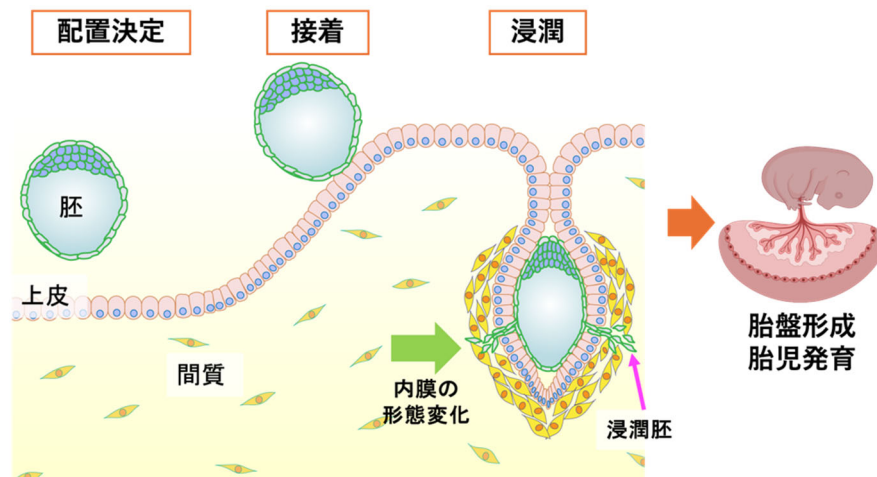


図 1：着床の過程

マウスにおける着床のモデル図。子宮内に到達した胚は、適切な位置に到達すると子宮内膜上皮に接着する。胚を取り囲む上皮細胞層は深い谷底状の形態を取り、この中で胚の生育が進行していく。同時に、子宮内膜上皮の一部が消失し胚の栄養膜細胞が子宮内膜間質内に進入する（胚浸潤）。

〈研究の内容〉

排卵から分娩に至るまでの妊娠過程で重要な分子として、LIF が古くから知られています。LIF はヒトをはじめとした様々な動物種において、着床期子宮で高く発現しています。胚接着前の子宮では LIF は上皮細胞において高く発現しますが、胚接着後には胚近傍の間質細胞で高い発現が観察されます（図 2）。一方で、LIF が具体的に着床過程にどのように作用しているのか、その具体的な分子機構についてはほとんど解明されていませんでした。特に、LIF の発現部位は着床の進行と共に変化しますが、その意義はわかっていませんでした。

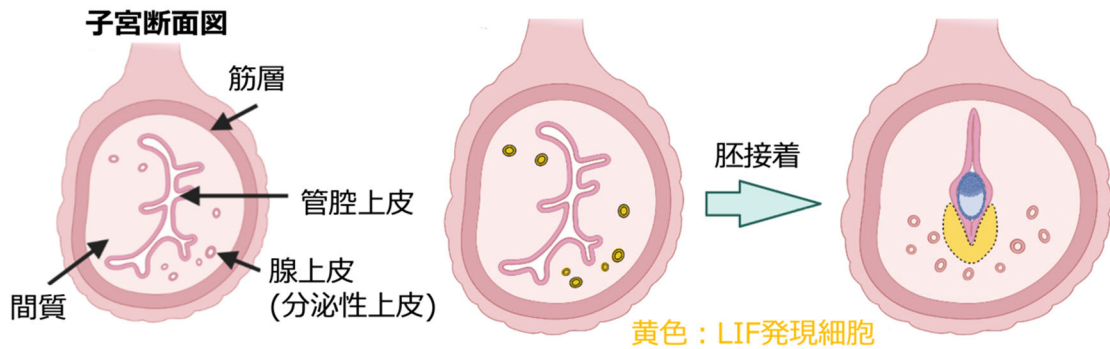


図2：着床期子宮におけるLIFの発現様式（模式図）

子宮におけるLIFの機能を探るため、LIFを子宮の上皮細胞層でのみLIFを欠損させたLIF子宮上皮特異的欠損（LIF eKO）マウス、子宮上皮・間質細胞の両方で欠損したLIF uKOマウスを作成し、その解析を通して着床期子宮におけるLIFの機能を調べました。その結果、LIF eKOメスにおける妊娠成功率は正常なコントロールのマウスの1/5程度に減少し、LIF uKOでは産仔が得られない完全不妊となりました（図3）。

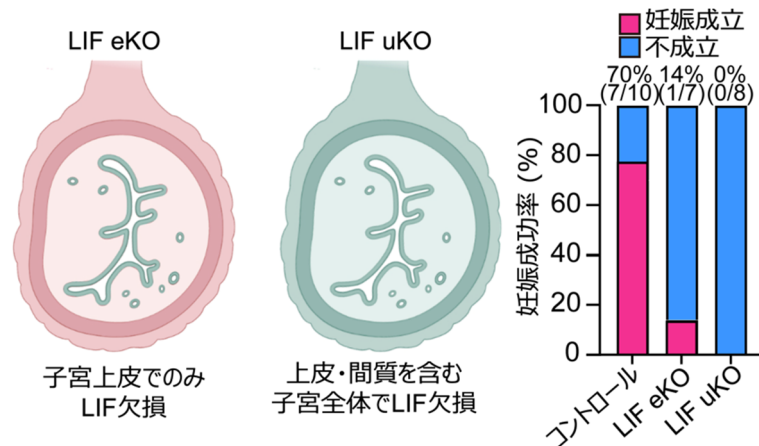


図3：子宮のLIF欠損によるマウスの不妊

交尾を確認後、分娩まで観察できた個体を妊娠成立とした。

これらの不妊の原因を探るべく、胚着床期の子宮の解析を行ったところ、LIF eKO・LIF uKOいずれも胚接着不全が生じていることが明らかとなりました（図4a）。LIFは分泌型因子として細胞膜上の受容体に作用し、細胞の機能を変化させることが知られています。LIFが胚接着を促すメカニズムを探るため、LIF欠損子宮及びその子宮内に存在する胚についてRNA-seq（注7）による網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、LIFの有無は胚の遺伝子発現にはほとんど影響しない一方で、子宮の上皮細胞に対しては転写因子STAT3（注8）を介した遺伝子発現惹起に寄与していることがわかりました（図4b）。

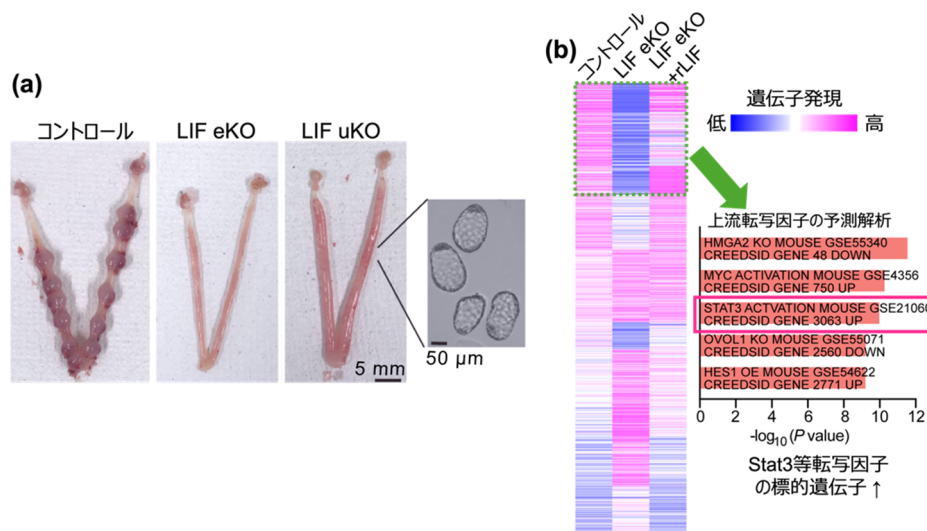


図 4 : LIF による胚着床制御

(a) 妊娠 8 日目の正常なコントロールのマウス子宮では、接着した胚を取り囲む子宮内膜が肥厚した様子が観察された。一方で、LIF eKO/uKO では胚接着不全が起きており、コントロールで観察されたような子宮の肥厚が観察されなかった。また、子宮内腔から接着できなかった胚が回収された。

(b) 胚接着直前の妊娠 4 日目夜に子宮を回収し、上皮層のみ切り出して RNA-seq 解析を行なった。LIF eKO では発現が低い遺伝子群の上流転写因子について予測解析を行なったところ、STAT3 などの因子が関連していることがわかった。

興味深いことに、胚接着前の時期に LIF eKO・uKO マウスそれぞれに対し LIF 精製タンパク質 (rLIF) を投与したところ、胚接着不全が改善されました。LIF eKO においては胚接着前期の rLIF 投与によって産仔数の顕著な改善も認めました。一方、LIF uKO においては rLIF 投与を行なってもなお産仔が得られませんでした (図 5a)。このことから、胚接着前の子宮上皮で発現している LIF は胚接着に寄与する一方で、胚接着後に間質細胞で発現する LIF はその後の胚生育に重要であることが示唆されました。実際に、子宮内膜の形態を 3 次元 (3D) 観察し、胚生育への影響を解析したところ、正常子宮では上皮細胞層が胚を深く包み込む谷底構造 (胚生育巣) を形成しているのに対し、LIF 欠損子宮ではそのような上皮形態変化が全く生じていないことがわかりました。一方で、rLIF 投与を行うと、LIF eKO においては正常子宮と同様の谷底構造が観察されましたが、LIF uKO においては上皮形態変化がほとんど生じておらず (図 5b)、これが妊娠維持を行えない一因であると示唆されました。

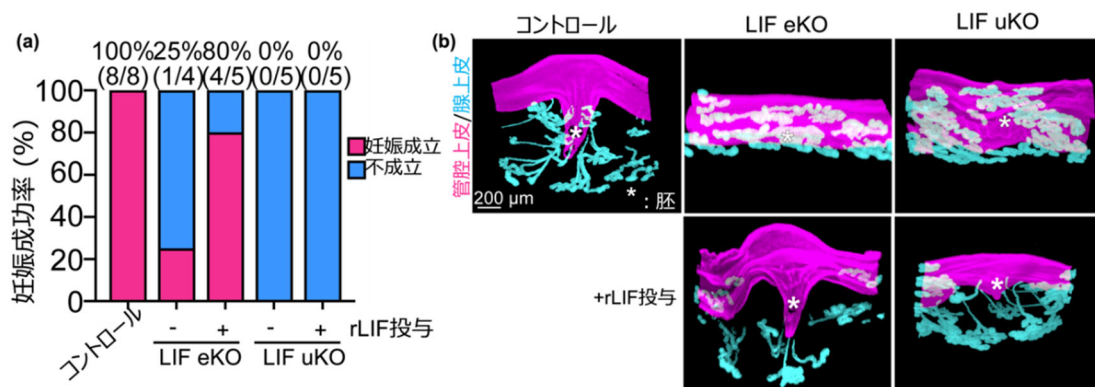


図 5 : LIF は着床期の子宮内膜に二段階で作用する

(a) 胚接着前の時期のみ rLIF を投与すると、LIF eKO の妊娠は改善するが、LIF uKO では不妊のままであった。
 (b) 妊娠 6 日目の子宮上皮を 3 次元 (3D) 解析したところ、コントロールでは胚周辺の上皮が深い谷底構造を形成していた。一方、LIF eKO/uKO ではこうした形態が観察されなかった。LIF eKO については rLIF 投与により上皮構造の劇的な改善を認めた。

〈今後の展望〉

本研究の結果、着床期子宮において時空間的に子宮内膜の上皮と間質に発現する LIF について、上皮の LIF が作用して子宮内膜の形態変化を介した胚接着が起こり、間質の LIF が胚接着後の胚生育に寄与していることが明らかになりました。これにより、子宮内膜上皮と間質の LIF が協働した着床の制御機構を新たに解明することができました。LIF はヒトにおいても着床期子宮で高発現していることから、LIF 欠損マウスで観察された胚接着不全、胚生育不全は、ヒトの着床不全と関連している可能性が考えられ、不妊症の病因・病態の解明につながることを期待されます。さらに、LIF、その受容体を標的とした着床不全の診断・治療への臨床応用に向けて、今後研究を発展・継続していく予定です。

発表者・研究者等情報

東京大学

医学部附属病院 女性診療科・産科

藍川 志津 特任研究員

平岡 毅大 助教 (研究当時)

現：大阪大学特任助教

大学院医学系研究科 産婦人科学講座

大須賀 穰 教授

廣田 泰 教授

論文情報

雑誌名 : Cell Death Discovery

題名 : Spatiotemporal functions of leukemia inhibitory factor in embryo attachment and implantation chamber formation

著者名 : Shizu Aikawa, Takehiro Hiraoka, Mitsunori Matsuo, Yamato Fukui, Hidetoshi Fujita, Tomoko Saito-Fujita, Ryoko Shimizu-Hirota, Norihiko Takeda, Daiki Hiratsuka, Xueting He, Chihiro Ishizawa, Rei Iida, Shun Akaeda, Miyuki Harada, Osamu Wada-Hiraike, Masahito Ikawa, Yutaka Osuga & Yasushi Hirota*

(* : 責任著者)

DOI : 10.1038/s41420-024-02228-4

URL : <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02228-4>

研究助成

本研究は、科学技術振興機構（JST）「創発的研究支援事業（課題番号：JPMJFR210H）」、日本医療研究開発機構（AMED）「成育疾患克服等総合研究事業（課題番号：JP24gn0110069、JP24gn0110085）」、AMED「女性の健康の包括的支援実用化研究事業（課題番号：JP23gk0210028、JP24gk0210039）」、AMED「「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業（課題番号：JP241k0310083）」、科研費「基盤研究B（課題番号：JP23K27176、JP23K24481、JP23K23803）」、科研費「基盤研究C（課題番号：JP23K08278）」、科研費「挑戦的研究（萌芽）（課題番号：JP24K22157、JP24K21911）」、科研費「若手研究（課題番号：JP23K15827）」、科研費「研究活動スタート支援（課題番号：JP24K23524）」、こども家庭科学研究費補助金（課題番号：JPMH23DB0101）、持田記念医学薬学振興財団、上原記念生命科学財団、井上科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、東大病院・ニプロ株式会社共同研究契約の支援により実施されました。

用語解説

（注1）子宮内膜

子宮内腔を覆う粘膜組織のこと。管腔上皮、腺上皮、間質、血管から成ります。月経で内腔側の機能層が剥脱しますが、その後着床期に向けて機能層が造成・肥厚し妊娠に適した変化をとげ着床が起こる場となります。

（注2）サイトカイン

ある細胞が周囲の細胞へ情報を伝達するために放出する、低分子のタンパク質の総称です。標的の細胞は細胞膜上の受容体を介してサイトカインを受け入れ、炎症応答などの細胞機能を発揮します。

（注3）Leukemia inhibitory factor（LIF）

IL-6ファミリーに属するサイトカインの一種であり、細胞外に分泌されることでその機能を発揮します。細胞膜上の特異的LIF受容体（LIFR、GP130）に作用すると、これら受容体の下流ではリン酸化酵素の活性化が生じます。

（注4）胚配置

受精後、卵管から子宮内に到達した胚は、子宮内膜上の適切な位置へと移動します齧歯（げっし）類では複数の胚が着床するため、筒状の子宮内で胚が均等に間隔をあけて配置します。適切な配置が取れないと、複数の胎児で一つの胎盤を共有してしまったり、子宮頸部付近に胎盤が付着する前置胎盤となったりします。

(注5) 胚接着

着床の過程で、胚が子宮内膜に接着する現象のこと。接着がうまくいかない場合、その後の胚浸潤や脱落膜形成、胎盤形成などがうまく進まない原因となります。

(注6) 胚浸潤

着床の過程で、受精卵（胚）が子宮内膜上皮と接着したあとに、子宮内膜内に入り込んでいく現象のこと。胚浸潤によって胚全体は子宮内膜に入り込み、子宮内膜に全て覆われて生着します。

(注7) RNA-seq

次世代シーケンサーと呼ばれる大量の塩基配列を解読する機器により、遺伝子の発現量を網羅的に解析する手法。細胞内では核内のDNAの情報をもとにメッセンジャーRNA (mRNA) が合成され、更はその情報に基づいてタンパク質が合成されます。それぞれの遺伝子の mRNA 量は細胞の種類や時期・場所によって大きく異なり、これにより組織・細胞の機能が制御されています。RNA-seq 解析では mRNA 量を網羅的に定量することができ、包括的にデータを解釈することで、目的組織・細胞で生じている変化を推測するのに役立ちます。

(注8) STAT3

転写因子の一つで、リン酸化酵素による修飾を受けると活性化し、細胞質から核内に移行して、標的遺伝子の転写を起こします。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座
教授 廣田 泰 (ひろた やすし)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho@jst.go.jp

〈JST 事業に関する連絡先〉

科学技術振興機構 創発的研究推進部

東出 学信 (ひがしで たかのぶ)

Tel : 03-5214-7276 E-mail : souhatsu-inquiry@jst.go.jp