講座名　　**血小板機能異常と慢性炎症で起こる着床不全に対する新規治療法開発**

代表者　名誉教授・届出診療員　大須賀　穣
構成員
教授　廣田　泰、教授　原田　美由紀、助教　平岡　毅大、特任研究員　藍川　志津、助教　松尾　光徳、助教　高橋　望、助教　草本　朱里

【 講座概要 】

本研究は、血小板機能異常および慢性炎症に着目し、子宮性着床不全の病態解明と新規治療戦略の構築を目的とする。ネオセルフ抗体を指標とした低用量アスピリン（LDA）や PRP 療法の効果検証を臨床・基礎の両面から行い、さらに慢性炎症性疾患と子宮機能異常の関連を解析する。オミクス解析やマウスモデルを活用し、着床環境の分子機構を解明することで、個別化治療への応用を目指す。

【 研究内容 】

本研究は、子宮性反復着床不全の病態において血小板機能異常および慢性炎症が重要な役割を果たすという仮説に基づき、新規治療戦略の構築を目的として実施された。研究は臨床研究と基礎研究を有機的に連携させ、以下の 5 つの柱に沿って進められた。

まず、ネオセルフ抗体を血小板機能の指標と捉え、抗体陽性の着床不全患者に対する低用量アスピリン（LDA）の有効性を検証する臨床研究を実施した。また、ネオセルフ抗体の有無によって PRP（多血小板血漿）療法の効果が異なる可能性に着目し、子宮内膜厚や妊娠成績との関連を解析した。

基礎研究では、マウスの偽妊娠モデルを用いて PRP 投与による脱落膜化誘導を確認し、その分子機序として Lpar3 や Cox2 経路の関与を明らかにした。さらに、血小板由来脂質であるリノール酸やアラキドン酸がこの過程に関与する可能性が示唆された。

一方、慢性炎症の観点からは、子宮内膜症や子宮腺筋症、慢性子宮内膜炎などが子宮蠕動や子宮角度を介して着床に影響を及ぼす可能性を検討し、各種診断法や治療介入と妊娠予後との関連を解析した。

さらに、空間トランスクリプトームおよび単細胞解析により、着床期子宮内膜における脱落膜化過程の空間的・細胞的異質性を明らかにし、血管新生能を有する間質細胞や細胞外基質環境の重要性を同定した。特に、Hippo 経路の転写共役因子 TAZ が脱落膜化および着床成立に必須であることを示し、慢性炎症下ではこれらの機構が破綻することが着床不全の一因となる可能性が示された。

【 今後の展望 】

本研究で得られた知見を基盤として、今後は血小板機能および慢性炎症の状態に基づく層別化医療の確立を目指す。ネオセルフ抗体などのバイオマーカーを用いて、LDAやPRP療法の適応患者を同定し、個別化治療の実現を図る。また、空間トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析に

より同定された分子群をもとに、新たな診断法および治療標的の開発を進める。さらに、脱落膜化や血管新生に関与する分子機構の理解を深めることで、着床不全のみならず不育症や妊娠高血圧症候群などの周産期疾患への応用も視野に入れ、基礎研究と臨床研究の橋渡しを推進する。

【令和６年度活動実績 】

＜論文・著書＞

■ 英文論文

Hiraoka T, Hirota Y, Ikawa M. Toward Implantation-Assisting Technologies: Lessons From In Vivo and Ex Vivo Models. Reprod Med Biol. 2026 Mar 16;25(1):e70042. doi: 10.1002/rmb2.70042. PMID: 41937975; PMCID: PMC13045413.

Aikawa S, Shimizu-Hirota R, Sakashita A, He X, Hiratsuka D, Ishizawa C, Iida R, Fukui Y, Hiraoka T, Matsuo M, Takeda N, Ikawa M, Osuga Y, Hirota Y. HIF2α-induced lysyl oxidase safeguards successful pregnancy by remodelling collagens at the feto-maternal interface. Cell Death Dis. 2026 Mar 9;17(1):250. doi: 10.1038/s41419-026-08485-8. PMID: 41803091; PMCID: PMC12972092.

Hiraoka T, Aikawa S, Mashiko D, Nakagawa T, Shirai H, Hirota Y, Kimura H, Ikawa M. An ex vivo uterine system captures implantation, embryogenesis, and trophoblast invasion via maternal-embryonic signaling. Nat Commun. 2025 Jul 1;16(1):5755. doi: 10.1038/s41467-025-60610-x. PMID: 40595542; PMCID: PMC12217791.

＜学会・講演会発表＞

■ 国内学会

マウスモデルを通した着床の理解とヒトへの臨床応用可能性、第 40 回日本生殖免疫学会総会・学術集会、平岡毅大、大阪、2025 年 12 月 6 日,国内, 口頭（シンポジウム）

母子連関を制御する生理活性脂質シグナル, 藍川志津, 第 48 回日本分子生物学会年会 2025 年 12 月 5 日, 国内, 口頭

脂質シグナルが制御する胚着床のメカニズム, 藍川志津,第 98 回日本生化学会大会 2025 年 11 月 4 日, 国内, 口頭

胚着床を調節する分子基盤の解明～生殖医療の質向上を目指して～. 廣田泰. 第 98 回日本内分泌学会学術総会. 2025 年 6 月 6 日. 国内, 招待講演

■ 国際学会

Decoding Embryo Implantation: Lessons from Mouse Models and Clinical Insights.,ACRI2025、平岡毅大,、深圳、2025 年 10 月 31 日, 国外, 口頭（シンポジウム）

Pathophysiology of Chronic Endometritis and Endometrial Microbiome. Yasushi Hirota. IFFS World Congress 2025 Tokyo, 2025年4月28日, 国際, 招待講演

Chronic Endometritis and Endometrial Microbiome. Yasushi Hirota. ESHRE 2025, Paris. 2025年6月30日. 国際, 招待講演.

＜講演会・研究集会＞

■ 講演会

ネオセルフ抗体検査の先進医療導入に向けた取り組み. 廣田泰. AOI Biosciences Webセミナー. 2025年4月18日, 国内, 招待講演