

## 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 ～マウス子宮の脱細胞組織移植モデルの新規確立～

### 1. 発表者：

廣田 泰

(東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座／医学部附属病院 女性診療科・産科 講師)

平岡 毅大

(東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 大学院生)

藤井 知行

(東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座／医学部附属病院 女性診療科・産科 教授)

大須賀 穰

(東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座／医学部附属病院 女性外科 教授)

### 2. 発表のポイント：

- ◆脱細胞化子宮組織の移植による子宮再生のマウスモデルを作製し、子宮内膜の上皮再生に転写因子 STAT3 を介していることを明らかにしました。
- ◆これまでになかった子宮再生の研究に有用な研究手法を確立しました。さらに遺伝子改変マウスを使用して子宮再生の機構を遺伝子レベルで明らかにしました。
- ◆本研究手法により、月経や分娩後の子宮の組織再生のメカニズムの解明が可能になります。将来的には、子宮の異常で起こる不妊症に対する新しい治療技術としての応用が期待されます。

### 3. 発表概要：

子宮では、月経や分娩のあとに次の妊娠に向けてダイナミックに組織が再構築・再生されますが、この子宮が持つ組織の再生の仕組みや過程はこれまでよくわかっていませんでした。細胞の周りで細胞を支持したり細胞の足場となって働きを調節したりしている「細胞外基質、注1」を温存したまま細胞だけを破壊する、「脱細胞化、注2」という技術が新たな再生医療技術として最近注目されています。東京大学医学部附属病院の廣田泰講師らは、摘出したマウス子宮に脱細胞化の処置を行って細胞を取り除いた脱細胞化子宮を作製しました。次に、あらかじめ子宮を部分切除する処置を行った別のマウスに対して、脱細胞化子宮の組織片を移植する手術を行いました。脱細胞化子宮組織の移植部位では1か月後に完全に子宮が再生し、移植部位での妊娠が可能になりました。またこの子宮の再生には転写因子(注3)のSTAT3(注4)という物質が関与していることが、遺伝子改変マウスを用いた研究で明らかとなりました。本研究により、子宮の再構築の生理的な仕組みや子宮再生の応用研究に役立つ新しい動物モデルを確立しました。この脱細胞化技術は、将来的には子宮の異常で起こる不妊症の新しい治療へ応用されることが期待されます。

#### 4. 発表内容：

##### 【研究の背景】

子宮は妊娠の場であり、その異常は不妊症の原因となります。具体的には、先天性の子宮欠損、子宮癌などによる子宮摘出後の後天性の子宮欠損、子宮奇形、子宮腔内癒着、子宮腺筋症などが子宮の異常が原因で起こる不妊症の例として挙げられます。現時点では、子宮欠損や子宮疾患によって子宮の機能が失われた場合に有効な治療法は確立していません。子宮欠損に対して海外では、子宮の他家移植が試みられるようになっていますが、ドナーおよびレシピエントの手術リスク、移植臓器の拒絶反応、免疫抑制剤の安全性など、まだ多くの問題を抱えているのが現状です。特に、免疫抑制剤を使用したとしても、移植組織がレシピエントの免疫反応によって異物として認識され拒絶反応を引き起こすことが問題となっています。このような理由から、自己由来の細胞を用いた子宮の再生技術の開発が必要とされています。また、月経や分娩では子宮内膜（注5）という子宮の組織の一部が剥離し出血が起こり、そのあとに次の妊娠に向けてダイナミックに組織の再構築・再生が起こりますが、この子宮に本来備わっている組織の再生の仕組みや過程についてはこれまでよくわかっていませんでした。今回、子宮の組織再構築の仕組みを解明するのに有用な研究方法を確立し、子宮再生に向けた基盤技術を開発することを目的として本研究を行いました。

##### 【研究内容】

今回、脱細胞化という新しい組織再生の技術を利用して、マウス子宮の再生を行いました。ドデシル硫酸ナトリウム（SDS）などの界面活性剤を用いると、細胞外基質の機能を保ったまま生体組織から細胞を除去できることが知られており、この組織から細胞を除去する処理のことを「脱細胞化」と呼びます。脱細胞化した生体組織を臓器移植に用いた場合、免疫拒絶反応の主体となる細胞や物質が除去されているため、通常の臓器移植で起こる拒絶反応が抑制されます。また、脱細胞化組織は組織再生の足場となることが知られており、機能的再生組織を作成する技術への応用の可能性が世界的に注目されています。本研究ではこの技術に着目しました。

最初に、摘出した野生型マウス子宮に対して界面活性剤 SDS による脱細胞化処理を行い、組織から細胞を取り除いた脱細胞化子宮組織を作製しました。次に、あらかじめ子宮を部分切除する処置を行った別の野生型マウスに対して、切除部分を埋めるように脱細胞化子宮の組織片を移植する手術を行いました。脱細胞化子宮組織の移植部位では1か月後に完全に子宮が再生し、移植部分の再生子宮が正常な卵巣ホルモンの組織応答能を持っているだけでなく、正常な妊娠成立・妊娠維持が可能であることが明らかになりました（図1）。さらに STAT3 という転写因子が子宮特異的に欠失したノックアウトマウスを用いて、このマウスに子宮の部分切除を行ったのちに脱細胞化子宮組織片を移植したところ、移植後早期の子宮内膜上皮の再生が弱まっていました。このことから、STAT3 が子宮内膜上皮の再生を促進していることが明らかになりました。また、月経後のヒト子宮や分娩後のマウス子宮において活性型の STAT3 が認められたことから、月経や分娩後の子宮組織の再構築に STAT3 が関与している可能性が示されました。

今回の研究により、マウス子宮の脱細胞化組織移植により、正常な機能を有する再生子宮を作製することに成功し、マウス子宮の再生・再構築の仕組みに転写因子 STAT3 が関わっていることが明らかになりました。

#### 【社会的意義、今後の展開】

脱細胞化という手法を用いた組織再生法は、幹細胞が単離されていない子宮においても、組織再生へ応用が可能な技術である点で汎用性が高い方法と考えられます。STAT3 のほかにも子宮再生に関わる遺伝子を対象にその遺伝子改変マウスを用いた研究を進めることで、子宮再生・再構築に関与する特定の遺伝子を見出すことが可能になります。月経や分娩後の子宮再構築の仕組みの詳細が今後明らかになることが期待されます。

脱細胞化という技術を応用したヒト子宮の再生が将来的に可能になれば、子宮が原因でおこる不妊症の画期的な治療法になることが期待されます。例えば、ヒト子宮内膜が再生できれば、着床障害の患者さんの子宮内膜の機能修復が可能になり不妊を治療できるかもしれません。自己の細胞を用いて子宮全体を再生することが可能になれば、子宮移植の際の拒絶反応の問題が解決できるかもしれません。今後の研究の発展が期待されます。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「JCI insight」（オンライン版：6月2日）

論文タイトル：STAT3 accelerates uterine epithelial regeneration in a mouse model of decellularized uterine matrix transplantation

著者：Takehiro Hiraoka, Yasushi Hirota\*, Tomoko Saito-Fujita, Mitsunori Matsuo, Mahiro Egashira, Leona Matsumoto, Hirofumi Haraguchi, Sudhansu K. Dey, Katsuko S. Furukawa, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga

\*責任著者 (\*Corresponding author)

DOI 番号：10.1172/jci.insight.87591.

アブストラクト URL：<https://insight.jci.org/articles/view/87591>

#### 6. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問合せ>

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科

講師 廣田 泰（ひろた やすし）

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話 03-3815-5411（内線：30531）

FAX 03-5800-9799

E-mail：[yhirota-tky@umin.ac.jp](mailto:yhirota-tky@umin.ac.jp)

<取材に関するお問い合わせ>

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

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：[pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp](mailto:pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説：

### (注1) 細胞外基質

細胞自体が合成・分泌し、細胞外の空間を充填する物質のことで、細胞外マトリックスとも呼ばれています。細胞の周りで細胞を支持したり細胞の足場となって働きを調節したりしています。

### (注2) 脱細胞化

生体組織から細胞を除去すること。SDSなどの界面活性剤を用いた方法や超高静水圧を用いた方法などで細胞を破壊し脱細胞化を行います。脱細胞化により、生体組織は細胞の骨格である細胞外基質のみの組織となります。脱細胞化した生体組織を臓器移植に用いた場合、拒絶反応の主体となる細胞や物質が除去されているため、通常の臓器移植で起こる免疫拒絶反応が抑制されているという利点があります。

### (注3) 転写因子

DNAの特定の配列部分に結合し、DNAの遺伝情報をRNAに転写する過程を促進したり抑制したりするタンパク質のこと。

### (注4) STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)

転写因子の1つ。サイトカインや増殖因子などがその受容体に結合するとJanusキナーゼ(JAK)が活性化され、活性化したJAKがSTAT3のチロシン基をリン酸化するとSTAT3が活性化されます。活性化したSTAT3は核内に移行し転写因子として作用します。

### (注5) 子宮内膜

子宮内腔を覆う粘膜組織のこと。組織学的には管腔上皮、内膜腺上皮、間質細胞、血管から成ります。月経により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再生されて妊娠に適した変化をとげ、受精卵が接着する着床が起こる場となります。

8. 添付資料：

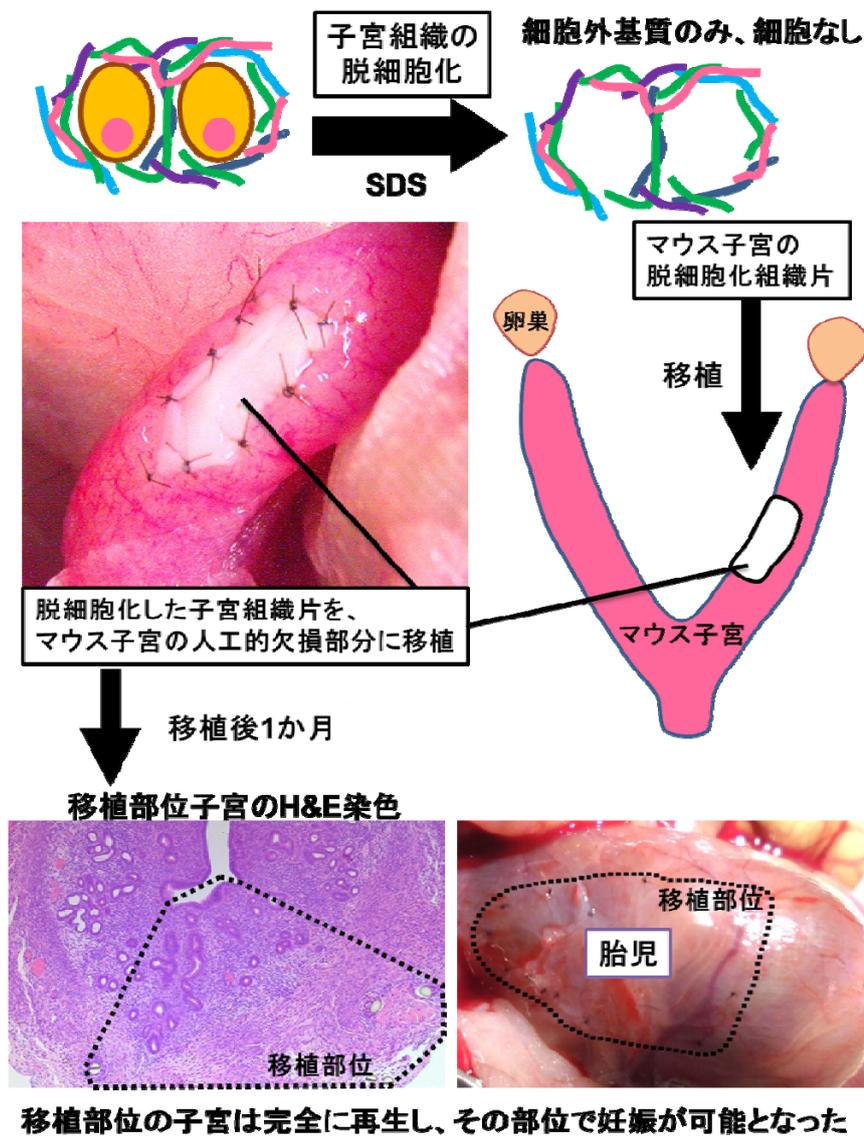


図1. 脱細胞化子宮組織移植法によるマウス子宮の再生