

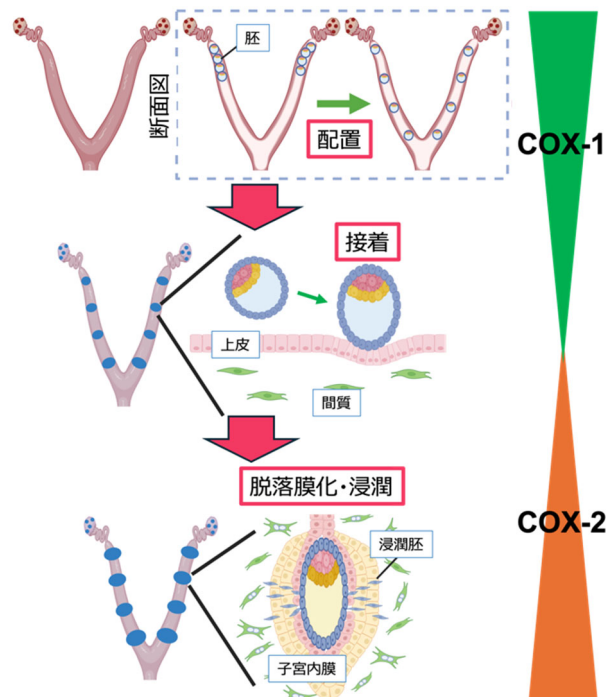
東京大学
科学技術振興機構（JST）

COX-1 と COX-2 が紡ぐ妊娠初期の分子メカニズム

——マウスモデルにおける着床過程の解明が示唆する新たな治療戦略の可能性——

発表のポイント

- ◆難治性不妊症である着床不全が起こる仕組みの一つを明らかにしました。
- ◆マウスを用いた着床モデルにおいて、シクロオキシナーゼ（COX-1・COX-2）が異なるタイミングでプロスタグランジン産生を起こし、子宮内膜の機能を制御していることを示しました。
- ◆今後、着床不全、不育症、前置胎盤などの疾患の病因・病態の解明につながることを期待されます。



COX-1・COX-2 が異なるタイミングで着床期の子宮内膜の機能を制御

概要

東京大学医学部附属病院の藍川志津特任研究員、松尾光徳助教、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）の胚との接触面においてプロスタグランジン（PG）産生の主要酵素であるシクロオキシナーゼ（COX-1・COX-2）が異なるタイミングで働いていること、COX-1 は子宮内膜への胚の接着、COX-2 は子宮内膜の脱落膜化や子宮内膜への胚の進入に必要であることを、マウスモデルの研究で明らかにしました。着床期子宮内膜での COX の役割の違いを示したのは世界初です。

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。生殖補助医療（体外受精・胚移植）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、難治性不妊症である着床不全の新規診断・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 2）、子宮内膜に接着する過程（胚接着）（注 3）、さらにその後、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 4）を経て成立します（図 1）。胚が子宮内膜上皮細胞層に接着すると、その周囲に存在する間質細胞層は多核の性質を持つ脱落膜（注 5）と呼ばれる細胞へと分化し、その後、胚は上皮細胞層を通り抜け脱落膜層のなかへ浸潤していきます。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解明されていません。

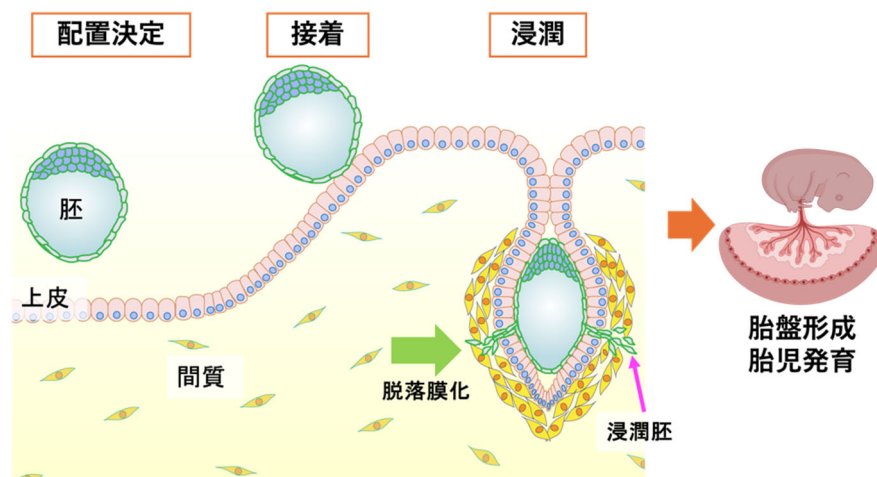


図 1：着床の過程

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し、その周囲に存在する間質細胞は分化（脱落膜化）する。胚浸潤の過程で、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。

〈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機構として、COX-PG 経路（注 6）が古くから知られています。一方で、COX-1 及び COX-2 が着床期子宮において具体的にどのように機能しているのか、その詳細は未解明でした（図 2）。

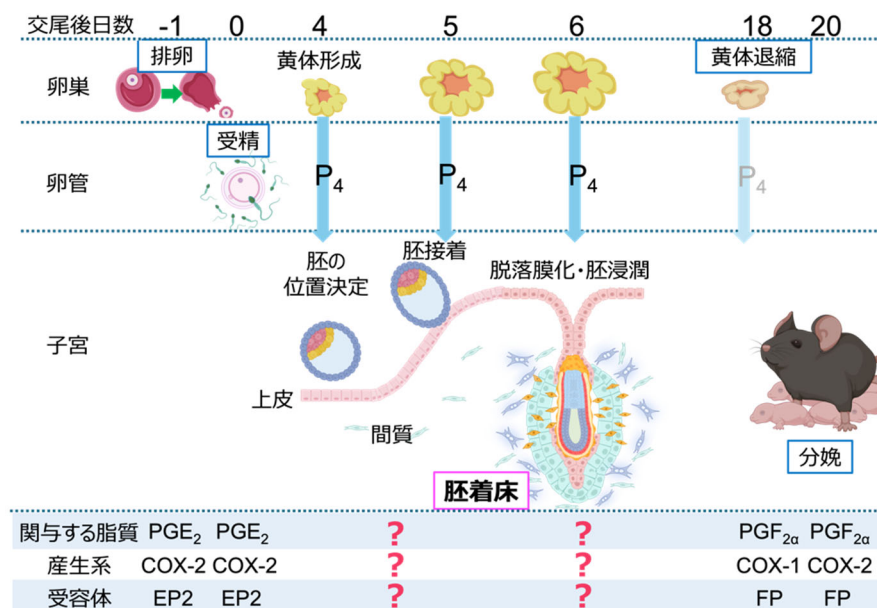


図 2 : COX-PG 経路による妊娠制御

COX-PG 経路は排卵から分娩に至るまで重要であることが知られてきた。例えば、PG 製剤は陣痛誘発・促進の薬剤として臨床で使用されている。一方、胚着床における COX-PG の作用は不明であった。

子宮に局限した COX の機能を探るため、COX-2 子宮特異的欠損 (COX-2 uKO) マウス、更には COX-1 も欠損した COX-1/COX-2 二重欠損 (DKO) マウスを作成し、その解析を通して着床期子宮における両酵素の機能を調べました。その結果、COX-2 uKO の産仔数は正常なコントロールのマウスの 1/4 程度に減少し、COX-1/COX-2 DKO では産仔が得られない完全不妊となりました (図 3)。

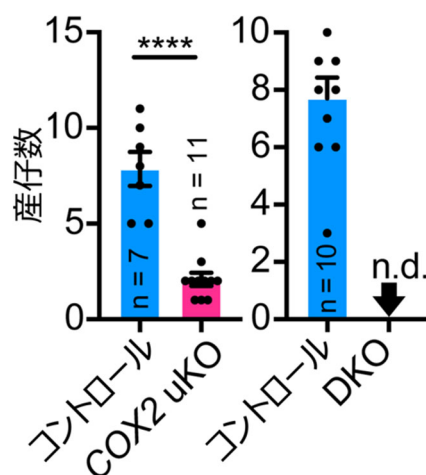


図 3 : 子宮の COX-1・COX-2 欠損によるマウスの産仔数の減少

これらの不妊の原因を探るべく、次に胚着床前および胚浸潤期の子宮の解析を行いました。その結果、COX-2 uKO は胚着床前子宮で異常を示さなかった一方、COX-1/COX-2 DKO の子宮では PG 産生が減少し、胚配置異常と胚着床不全が生じていました。また、胚浸潤期において、COX-2 uKO の子宮では脱落膜化不全と胚浸潤異常をきたすことがわかりました (図 4)。

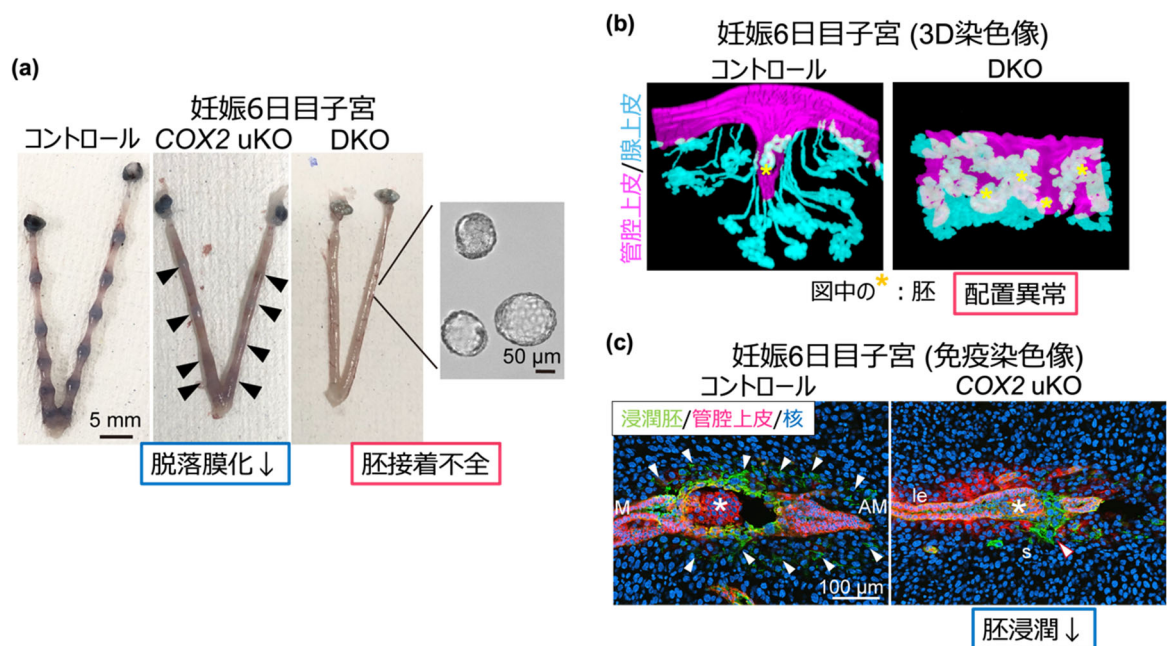


図 4 : COX-PG による胚着床制御

- (a) 妊娠 6 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脱落膜化し、肥厚した様子が観察された。一方、COX-2 uKO では弱い胚接着部位 (矢頭) が観察されるのみで、脱落膜化が減弱していた。COX-1/COX-2 DKO では胚接着不全が起きていた。
- (b) 子宮内膜を三次元 (3D) 染色し、胚着床部位の様子を観察すると、COX-1/COX-2 DKO の子宮では複数の胚が 1 か所に集積していた。(図中の黄色の* : 胚)
- (c) 胚接着部位の組織切片像。正常なコントロールのマウス子宮では妊娠 6 日目において、胚が子宮内膜深くへと進入していたが (矢頭)、COX-2 uKO ではほとんど進入していなかった。

COX は PG 産生を介して生理作用を発揮することから、重要な PG 分子種を探るため LC-MS/MS (注 7) による定量解析を行いました。その結果、COX-1/COX-2 DKO では胚接着前の子宮で、COX-2 uKO では胚浸潤期で PG 産生が低下していました。更に、COX-2 uKO で低下していた PGE_2 ・ PGD_2 を補充した場合、COX-2 uKO における脱落膜化が改善することがわかりました (図 5)。

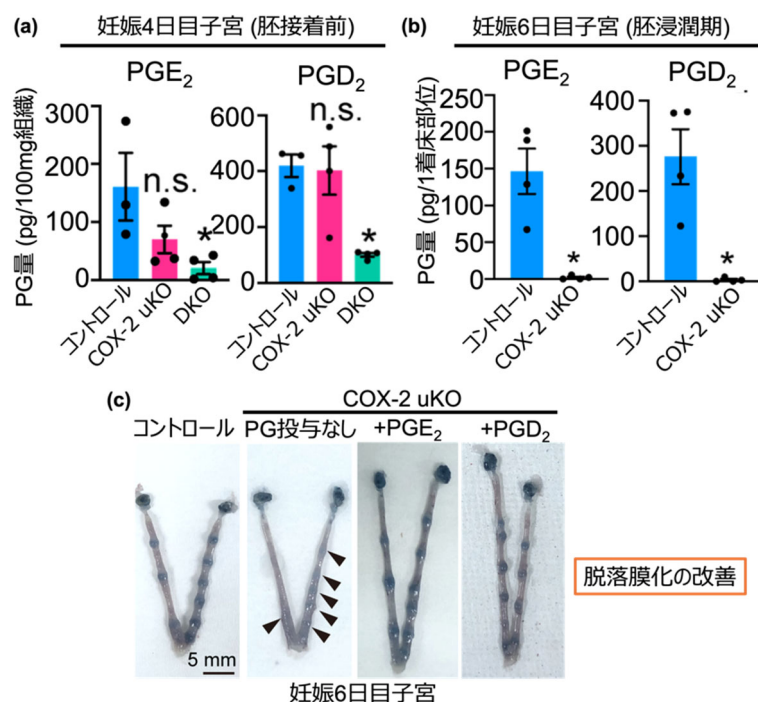


図5：子宮のCOXによる機能的PGs産生

(a) 妊娠4日目のマウス子宮においては、COX-2 uKO ではPG産生に大きな差がなかった (not significant: n. s.)。一方で、COX-1/COX-2 DKO 子宮ではPGE₂ とPGD₂の産生が顕著に低下しており (* $P < 0.05$)、胚着前の子宮ではCOX-1によるPG産生が重要と考えられる。

(b) 胚浸潤期である妊娠6日目の子宮から胚着部位だけ取り出し、PGの産生量を測定すると、COX-2 uKO ではPGE₂ とPGD₂の産生が顕著に低下していた。なお、DKOについては胚着部位が存在しないため解析していない。

(c) COX-2 uKO では弱い脱膜化しか生じなかった (矢頭) が、PGE₂ 製剤もしくはPGD₂ 製剤を投与すると、脱膜化が改善した。

〈今後の展望〉

本研究の結果、着床期子宮において、胚配置・胚着までの過程をCOX-1が制御し、脱膜化や胚浸潤の過程をCOX-2が制御していることが明らかになりCOX-PGによる着床制御機構を新たに解明することができました。COX欠損マウスで観察された胚着不全、胚浸潤不全、胚配置異常は、ヒトの着床不全、不育症、前置胎盤などの胎盤位置異常の病因・病態と関連している可能性が考えられ、これらの疾患の病因・病態の解明につながることを期待されます。さらに、COXやPG、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

松尾 光徳 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：JCI insight

題 名：Spatiotemporally distinct roles of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 at
feto-maternal interface in mice

著者名：Shizu Aikawa, Mitsunori Matsuo, Shun Akaeda, Yukihiro Sugimoto, Makoto Arita,
Yosuke Isobe, Yuki Sugiura, Shu Taira, Rae Maeda, Ryoko Shimizu-Hirota,
Norihiro Takeda, Daiki Hiratsuka, Xueting He, Chihiro Ishizawa, Rei Iida,
Yamato Fukui, Takehiro Hiraoka, Miyuki Harada, Osamu Wada-Hiraike, Yutaka
Osuga & Yasushi Hirota*
(*：責任著者)

DOI：10.1172/jci.insight.181865

URL：https://doi.org/10.1172/jci.insight.181865

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A（課題番号：JP20H00495）」、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）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）類だと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 3）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 4）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 5）脱落膜

胚が子宮内膜に接着すると、周囲に存在する間質細胞は複数の核を持つ細胞（脱落膜細胞）へと変化します。胚は脱落膜へと浸潤していき、ここで胎盤を形成します。脱落膜は妊娠期間中胎盤を子宮へつなぎ止め、分娩時に胎盤と共に剥がれ落ちます。

（注 6）COX-PG 経路

COX-1・COX-2 は、細胞膜を構成する脂質から遊離した脂肪酸を材料に、PG 産生を行います。機能的な PG としては主に 5 種類が知られ、細胞膜上の受容体に作用することで生理活性を発揮します。

（注 7）LC-MS/MS（液体クロマトグラフィータンデム型質量分析）

脂質定量の手法。液体クロマトグラフィーを用いて物性の違いにより生体試料に含まれる代謝物を分離し、質量分析部においてその質量を基に代謝物を分離し、代謝物（脂質）の量を計測します。

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