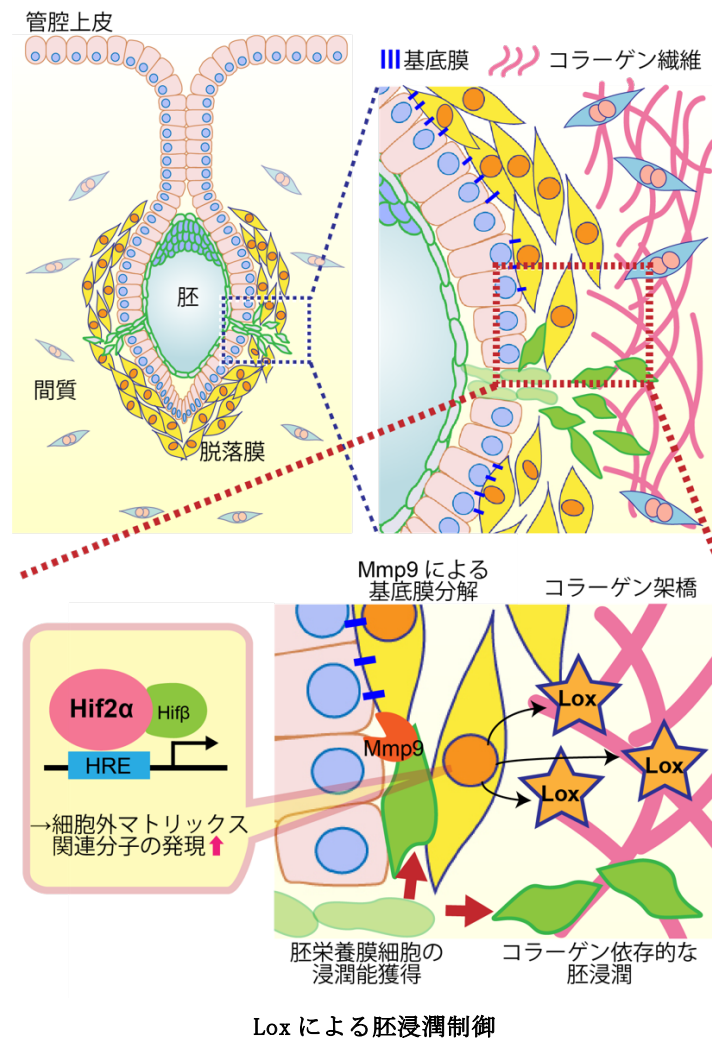


## 「着床」に関わる重要な新たな仕組みを解明

——低酸素シグナル Hif2 $\alpha$ -Lox 経路が子宮内マトリックスを再構築し、  
胚の浸潤と胎盤形成を促進——

### 発表のポイント

- ◆着床期の子宮内膜は低酸素状態になり、その状態が胚の着床に重要な役割を果たすことを解明
- ◆低酸素応答因子 Hif2 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor 2 alpha) が、酵素 Lox (Lysyl Oxidase) を誘導し、子宮内のコラーゲン構造を再編成することを発見
- ◆Lox が欠損すると、胚の侵入不全・胎盤形成異常が起こり、流産や胎児発育不全につながることをマウスで実証
- ◆不妊症や妊娠合併症（妊娠高血圧症候群など）の新たな診断・治療標的となる可能性



## 概要

東京大学医学部附属病院の藍川志津特任研究員、東京大学大学院医学系研究科の廣田泰教授らは、着床期子宮内膜（注1）から分泌されるタンパク質である Lysyl oxidase (Lox)（注2）は胚接着部位周辺の子宮内膜間質で産生され、子宮内膜のコラーゲンの架橋を引き起こし、胚が子宮内膜へと浸潤しやすい環境を整えるとともに、その後の正常な胚生育・胎盤形成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8.5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、不妊症や妊娠高血圧症候群などの病態に対する新規診断・治療法の開発につながることで期待されます。

## 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。着床は、胚が着床する位置を決定し（胚配置）、子宮内膜に接着する過程（胚接着）、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3）を経て成立し、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。特に間質細胞では、脱落膜細胞（注4）と呼ばれる細胞への分化が生じることが知られており、これにより子宮が肥厚するとともに、脱落膜細胞の領域では胚浸潤が活発に生じ、その後の胎盤形成を支持することが明らかとなっています（図1）。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まだまだ謎が多く残されています。

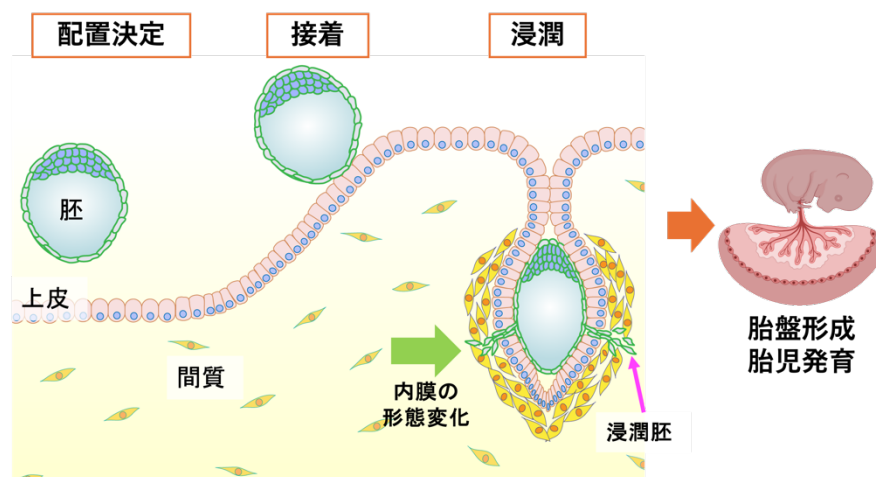


図1：着床の過程

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（胚配置）と子宮内膜上皮に接着する（胚接着）。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脱落膜（黄色）に進入する（胚浸潤）。

### 〈研究の内容〉

着床期の胚を取り巻く子宮内膜の特徴として、低酸素状態にあることが挙げられます。通常、酸素は生命の維持に必須ですが、胚着床時の子宮内膜は一過的に無血管・低酸素状態に陥ります。私たちのグループでは以前、低酸素応答因子 (Hypoxia inducible factor: Hif) の一種、Hif2 $\alpha$ がこの低酸素領域で発現上昇すること、Hif2 $\alpha$ を子宮特異的に欠損させたマウスモデルでは胚浸潤異常による完全不妊となることを報告していました (Matsumoto et al. JCI 2018)。一方で、この低酸素シグナルの下流でどのような分子機構が生じ、胚浸潤が制御されているのかについては不明でした。

そこで低酸素-Hif2 $\alpha$ シグナルによる胚浸潤機構を探るため、胚浸潤期の子宮内膜上において空間的トランスクリプトーム (注 5) 解析を行いました。その結果、Hif2 $\alpha$ を欠損した子宮では、コラーゲンなどの細胞外マトリックス (注 6) やその産生酵素・架橋酵素の発現が顕著に低下していることを見いだしました (図 2a, b)。中でも、がんの浸潤時などで低酸素シグナルに応答して発現惹起 (じゃっき) されることが知られる Lox の発現が低下していることに着目し (図 2c)、この分子の機能評価を行うこととしました。

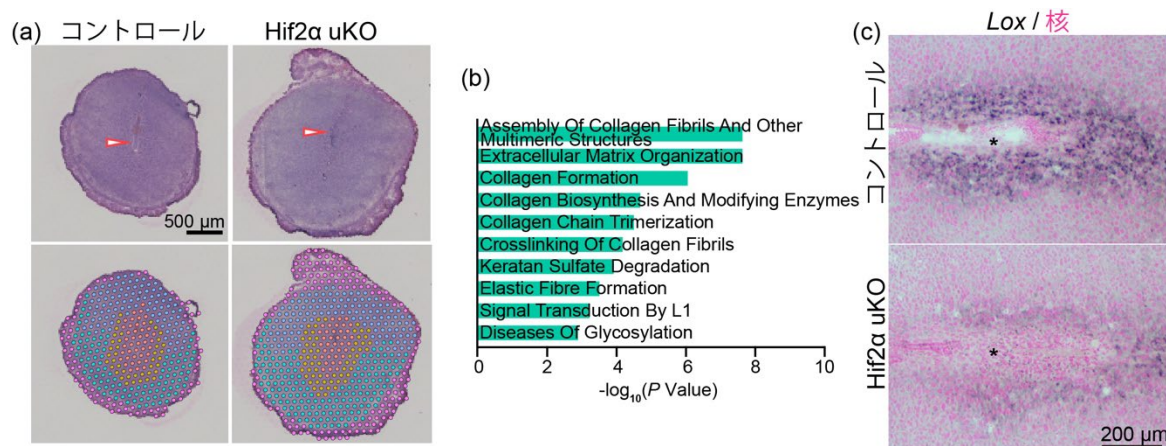


図 2 : Hif2 $\alpha$  欠損子宮における空間的トランスクリプトーム

(a) 胚浸潤期の子宮内膜上で空間的トランスクリプトームを実施した。上段：組織像、矢頭は胚を示す。下段：トランスクリプトーム後の細胞分類像。同じ色のドットは、遺伝子発現パターンから同じ種類の細胞と同定された。(b) (a)において脱落膜 (ピンク色) と同定された細胞群について、コントロールと Hif2 $\alpha$  uKO 間で遺伝子発現パターンを比較したところ、細胞外マトリックス (Extracellular Matrix) やコラーゲン (Collagen) に関する遺伝子発現が異常になっていた。(c) Hif2 $\alpha$  uKO の子宮では胚着床部位周辺の Lox 発現が顕著に減弱していた。

子宮に局限した Lox の機能を探るため、Lox の子宮特異的欠損 (Lox uKO) マウスを作製し、その解析を行ったところ、このマウスでは妊娠成功率がコントロールの半分まで減少するとともに、出産できた場合でも産仔数が半減していることがわかりました (図 3)。

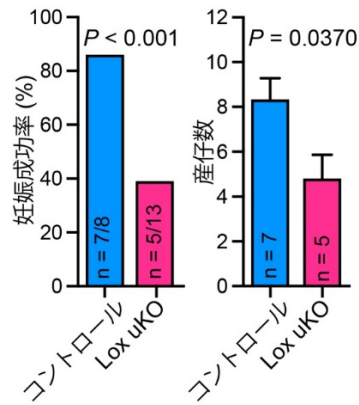


図3：子宮の *Lox* 欠損によるマウスの不妊

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、*Lox* uKO では胚接着までは生じるものの、胚浸潤に異常が生じていることが明らかとなりました (図 4a)。*Lox* はコラーゲン1の分子同士を架橋し、コラーゲンネットワークを作る酵素であることが知られています。そこでコラーゲン1についての染色を行ったところ、*Lox* uKO では網目状のコラーゲンネットワークが欠失していることがわかりました (図 4b)。これは *Hif2α* uKO においても同様でした。

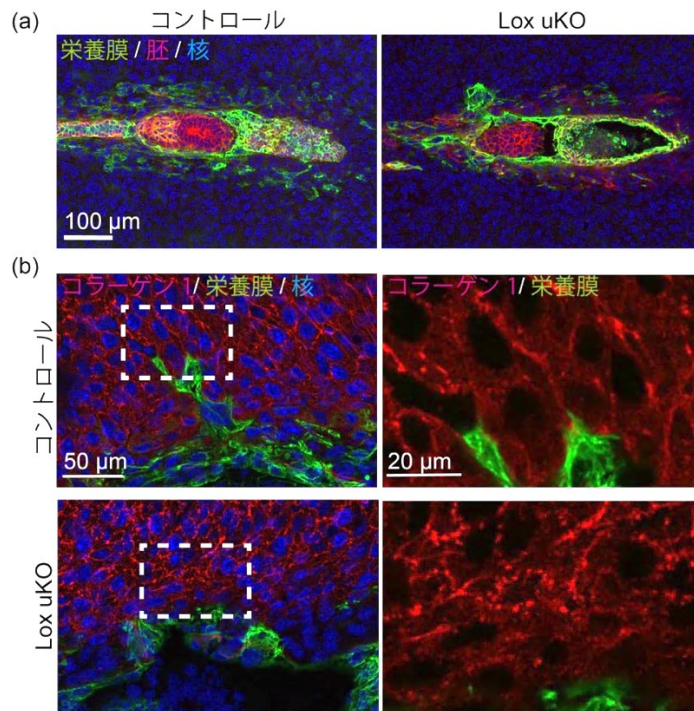


図4： *Lox* による胚浸潤制御

(a) 妊娠6日目の正常なコントロールのマウス子宮では、緑色の栄養膜細胞が子宮内膜へと浸潤して行く様子が観察された。一方で、*Lox* uKO では栄養膜細胞が異常に固まっている様子が見られ、ほとんど浸潤が生じていなかった。

(b) 妊娠6日目の子宮内膜において、コントロールの子宮では赤色のコラーゲン1が梯子状に架橋され、それを栄養膜細胞がつかんでいるような像が観察された。一方で、*Lox* uKO の子宮内ではコラーゲン1の架橋がうまくいかず、点状に存在していた。

Hif2 $\alpha$ -Lox 欠損による胚浸潤異常の詳細を、空間的トランスクリプトーム及び組織形態学的解析によりさらに詳細に解析を行ったところ、Lox uKO の子宮内では胚の栄養膜細胞の遺伝子発現が変化していることがわかりました。胚は脱落膜へ向けて浸潤する際、上皮細胞層をかくぐりながら進行する必要があり、そのためには上皮細胞層を支持している基底層が崩壊することが不可欠です。通常、胚の栄養膜細胞は Metalloprotease (Mmp9) と呼ばれる基底層分解酵素を発現することで基底層を通過でき、Mmp9 欠損胚では胚浸潤異常の結果、妊娠高血圧症様の症状が生じることが知られています。興味深いことに、Lox uKO の子宮内では栄養膜細胞で Mmp9 の発現が見られず、それ故に基底層の崩壊が生じていないことがわかりました (図 5a)。Lox uKO ではその後胎盤形成に異常が生じるとともに胎仔吸収が観察されたことから (図 5b)、Hif2 $\alpha$ -Lox による子宮内膜コラーゲン再編成は、胚の栄養膜細胞の Mmp9 発現を亢進 (こうしん) させることで胚浸潤とその後の胎盤形成を担保していることが明らかとなりました。

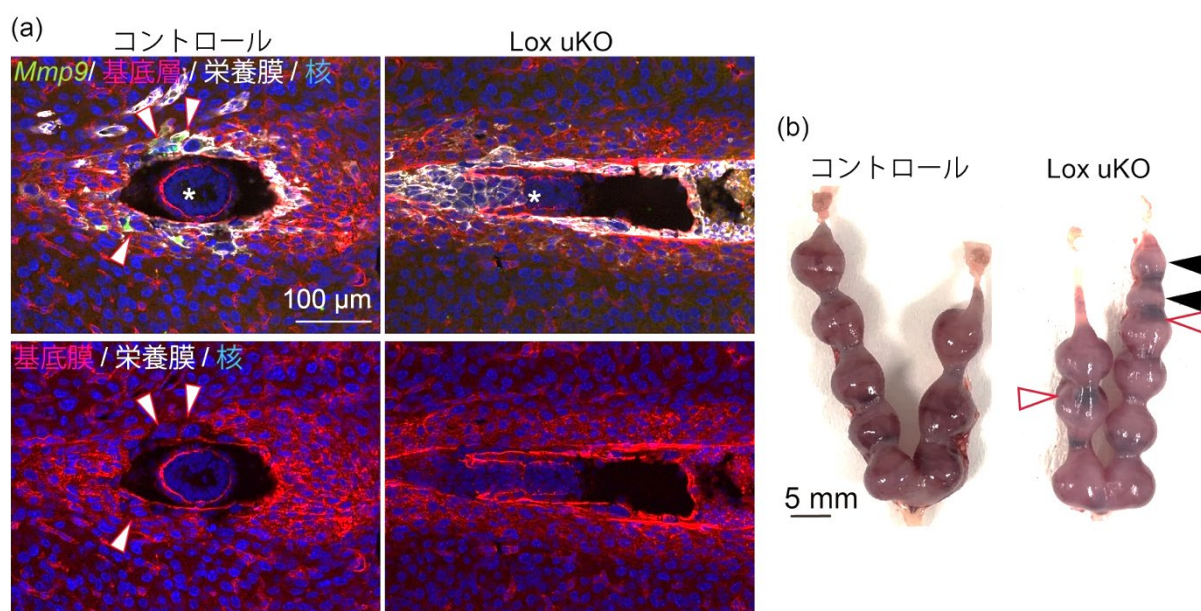


図 5 : Lox 欠損子宮では栄養膜細胞の遺伝子発現とその後の妊娠維持が異常になる

(a) 妊娠 6 日目において、コントロール子宮内の栄養膜細胞は Mmp9 (緑) を発現し、赤色の基底層が崩壊していた (矢頭)。一方、Lox uKO ではこれらの様子がみられなかった。(b) 妊娠 12 日目において、Lox uKO 子宮では出血 (白矢頭) や胎仔吸収 (黒矢頭) を認めた。

#### 〈今後の展望〉

本研究の結果、着床期子宮において発現する Hif2 $\alpha$ -Lox 経路が子宮内膜のコラーゲン再編成を引き起こすことで胚浸潤と胎盤形成、胚成育に寄与していることが明らかになりました。ヒトにおいては胚栄養膜細胞自身が低酸素状態において Lox を高発現することが培養細胞実験で報告されており、今回観察された胚浸潤不全、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、不妊症や妊娠高血圧症の病因・病態の解明につながる事が期待されます。

なお、本研究は東京大学大学院医学系研究科動物実験委員会の承認のもと実施されました。

## 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

大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 産婦人科学講座  
廣田 泰 教授  
兼：東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 科長

## 論文情報

雑誌名：Cell Death & Disease

題名：HIF2 $\alpha$ -induced lysyl oxidase safeguards successful pregnancy by remodelling collagens at the feto-maternal interface

著者名：Shizu Aikawa, Ryoko Shimizu-Hirota, Akihiko Sakashita, Xueting He, Daiki Hiratsuka, Chihiro Ishizawa, Rei Iida, Yamato Fukui, Takehiro Hiraoka, Mitsunori Matsuo, Norihiko Takeda, Masahito Ikawa, Yutaka Osuga & Yasushi Hirota\* (\*：責任著者)

DOI：10.1038/s41419-026-08485-8

## 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（課題名：「子宮内膜分子解析と人工知能による着床障害の診断ストラテジーの確立」、「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」、「子宮内細菌叢検査を活用した不妊症の治療ストラテジー創出）」・「女性の健康の包括的支援実用化研究事業（課題名：「子宮腺筋症における薬剤抵抗性の分子機構解明に基づく治療戦略構築）」・「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業（課題名：「着床障害患者の子宮内細菌叢に対する乳酸菌サプリの有効性・安全性を検証するランダム化比較試験）」、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業「基盤研究 A（課題番号：JP25H01065）」・「基盤研究 B（課題番号：JP23K27176、JP25K02779）」・「基盤研究 C（課題番号：JP23K08278）」・「挑戦的研究（萌芽）（課題番号：JP24K22157、JP24K21911）」、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、内藤記念科学振興財団、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) Lysyl oxidase (Lox)

コラーゲンやエラスチンといった細胞外マトリックスの構成タンパク質を架橋する分泌型酵素です。これにより組織の強度や弾力性が保たれます。発生や創傷治癒に重要な役割を果たす一方で、がんの進展や線維化などの病態との関連も報告されています。

(注3) 胚浸潤

着床の過程で、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4) 脱落膜細胞

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5) 空間的トランスクリプトーム

組織中のどの場所でどの遺伝子が発現しているかを、位置情報を保ったまま網羅的に解析する手法です。従来の次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析では失われていた「細胞の場所」の情報を加えることで、組織構造や細胞間相互作用をより詳細に理解できます。

(注6) 細胞外マトリックス

細胞の周囲に存在するタンパク質や多糖類からなる構造体で、組織の形や強度を保つ役割を担っています。コラーゲンやエラスチンなどが主な構成要素であり、細胞の接着や移動、分化、増殖の調節にも関与しています。

## 問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 産婦人科学講座  
(医学部附属病院 女性診療科・産科)  
教授 廣田 泰 (ひろた やすし)

〈機関窓口〉

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：jstkohe@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