

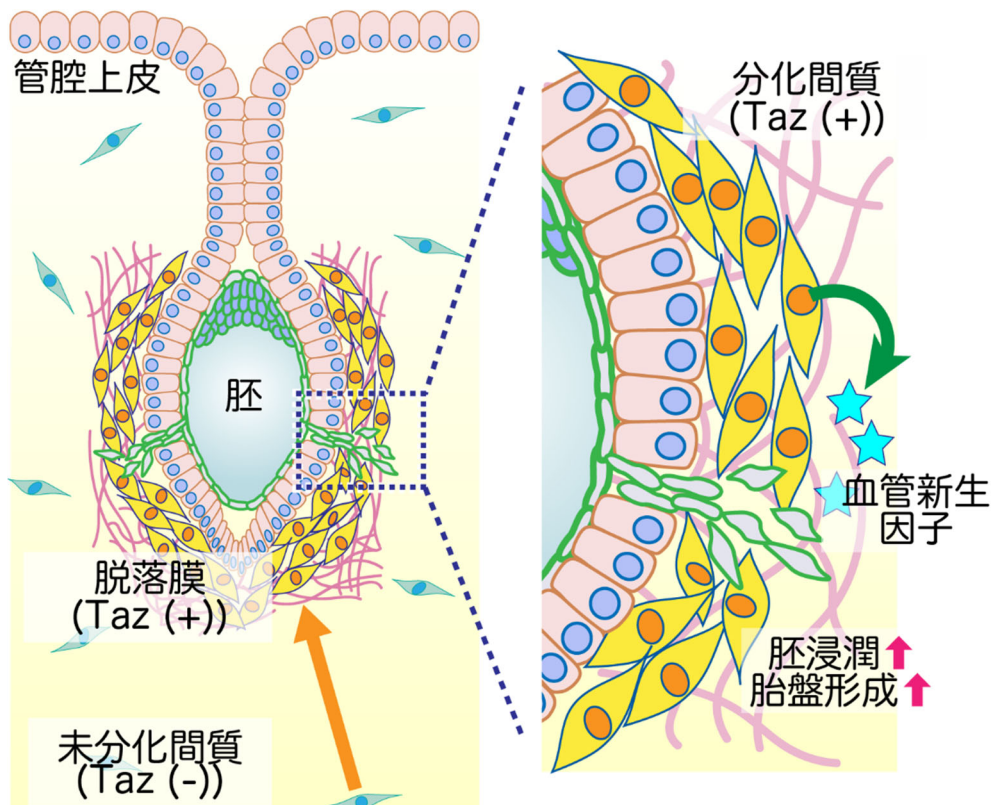
東京大学
筑波大学
科学技術振興機構 (JST)

妊娠成立の鍵を握る子宮内環境形成の新機構を解明

——TAZ が細胞外マトリックスと血管形成を制御し、
正常な胚発育を支える——

発表のポイント

- ◆着床に伴う子宮内膜の脱落膜化において、コラーゲンを中心とした細胞外マトリックス (ECM) の再構築が重要であることを、ヒトおよびマウスのシングルセル解析により解明
- ◆Hippo シグナルのエフェクターである TAZ (WWTR1) が、ECM 関連遺伝子群を制御し、脱落膜形成を誘導する中核因子であることを発見
- ◆子宮特異的 TAZ 欠損マウスでは、脱落膜化不全、血管形成障害、栄養膜細胞の侵入不全が生じ、胚の早期消失と不妊を引き起こすことを実証
- ◆本成果が、不妊症や胎盤形成異常、胎児発育不全などの妊娠合併症に対する新たな診断・治療法の開発につながることを期待



TAZ による脱落膜形成と妊娠制御

概要

東京大学医学部附属病院の藍川志津特任研究員（研究当時／現・筑波大学生存ダイナミクス研究センター准教授）、東京大学大学院医学系研究科の賀雪婷（医学博士課程：研究当時）、廣田泰教授らは、着床期子宮内膜（注1）における脱落膜化過程において、Hippoシグナル（注2）のエフェクターであるTAZ（WWTR1）（注3）が、コラーゲンを中心とした細胞外マトリックス（Extracellular matrix：ECM）（注4）の再構築を制御し、胚の着床とその後の正常な胚発生・胎盤形成に必須の役割を果たすことを明らかにしました。シングルセルRNAシーケンス（注5）および空間トランスクリプトーム解析（注6）により、TAZが子宮内膜間質細胞におけるECM関連遺伝子群の発現を誘導し、脱落膜形成および血管新生を促進することを見いだしました。さらに、子宮特異的TAZ欠損マウスを用いた解析から、TAZの欠損が脱落膜化不全、胚の浸潤障害や流産・新生児致死を引き起こすことを示し、TAZが着床後初期の子宮内環境形成に不可欠であることを実証しました。

不妊症は世界の成人人口の約6人に1人が直面する重要な課題であり、日本においても生殖補助医療の需要は年々増加しています。しかし、良好な胚を移植しても妊娠に至らない着床不全は依然として大きな問題です。本研究成果は、着床期における子宮内膜環境の形成機構の一端を明らかにしたものであり、不妊症や胎盤形成異常、胎児発育不全、さらには妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に対する新たな診断・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）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7）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いまだ謎が多く残されています。

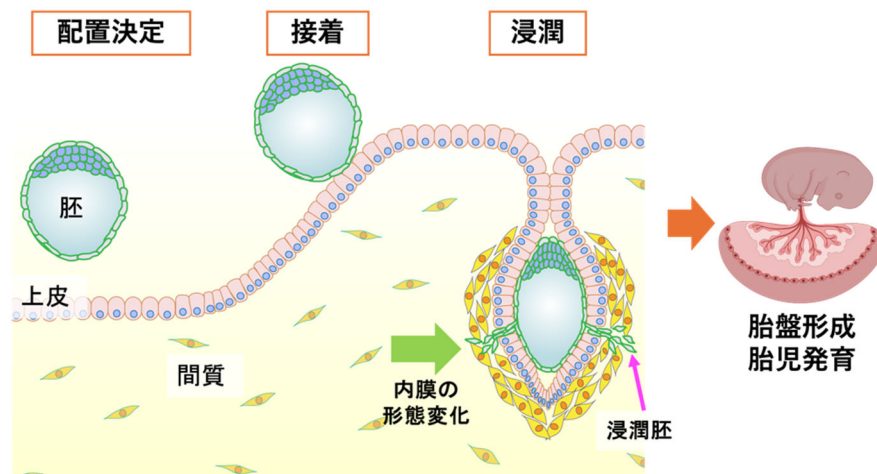


図 1：着床の過程

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〉

着床後の子宮内膜では、胚の発育を支えるために「脱落膜化」と呼ばれる大規模な組織再構築が起こります。この過程が破綻すると、流産や胎児発育不全、妊娠高血圧症候群などの原因となることが知られていますが、その分子機構の詳細は十分に明らかになっていませんでした。

まず本研究では、ヒト子宮内膜のシングルセル RNA シーケンスデータを再解析し、正常な脱落膜ではコラーゲンを含む ECM 関連遺伝子の発現が高い一方で、異常脱落膜では炎症関連シグナルが優位であることを見いだしました。このことから、正常な脱落膜形成には ECM の適切な再構築が重要であることが示唆されました。さらに、細胞間相互作用の解析から、脱落膜化に伴う ECM 再構築の過程において、Hippo シグナルのエフェクターである TAZ (WWTR1) が、ヒトおよびマウスの正常脱落膜細胞で高発現していることに着目しました。着床期マウス子宮の免疫染色の結果、TAZ は胚接着後に間質細胞核内へ移行し、脱落膜形成の進行とともに広範に発現することが確認されました。

次に、妊娠子宮における TAZ の機能を明らかにするため、TAZ を子宮特異的に欠損したマウス (Taz uKO) を作製して解析を行ったところ、胚発育の遅延や胚吸収が生じ、最終的に産仔数の著しい減少と出生後生存率の低下を示すことが明らかとなりました (図 2a, b)。組織学的解析では、TAZ 欠損子宮において脱落膜化の開始異常および胚吸収 (図 2c) が認められました。

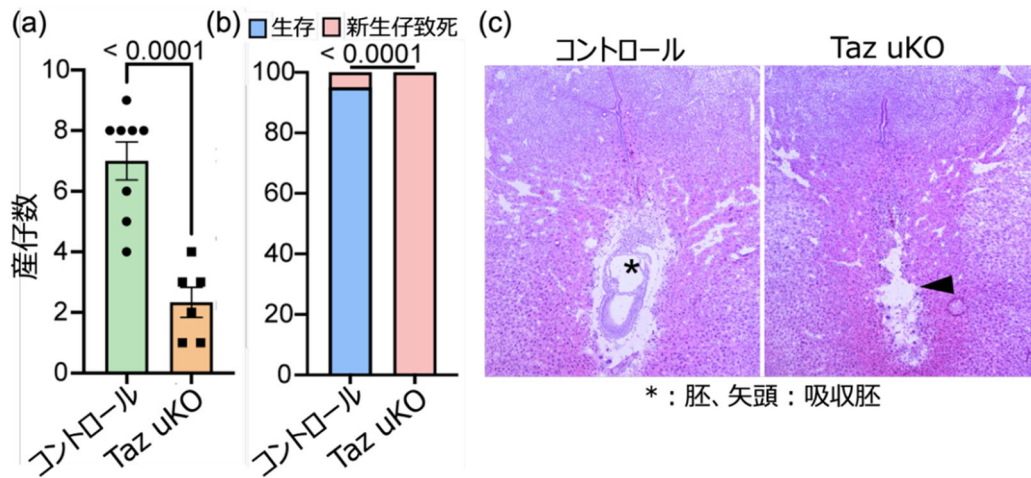


図 2 : 子宮特異的 TAZ 欠損マウス (Taz uKO) では産仔数とその生存率が低下する

- (a) Taz uKO においては、産仔数が減少する。
- (b) Taz uKO では、妊娠が継続できた場合でも、100%の仔が出生後 48 時間以内に死亡する。
- (c) 妊娠 8 日目の子宮において、すでに胚の吸収が Taz uKO では生じている。

この分子基盤を解明するため、空間的トランスクリプトーム解析を行った結果、TAZ 欠損子宮では脱落膜細胞の分化が不完全であり、正常に形成されるべき脱落膜構造が著しく障害されていることが明らかとなりました。さらに、遺伝子機能解析から、TAZ 欠損子宮ではコラーゲン線維形成や ECM 再構築に関わる遺伝子群が顕著に低下していることが判明しました。

この ECM 異常は、子宮内膜血管リモデリングにも異常が認められました。TAZ 欠損子宮では着床後子宮内膜で生じる血管拡張や再構築が不十分で、血流供給が障害される結果、胚周囲に持続的な低酸素状態が生じていることが明らかとなりました (図 3)。このような異常な微小環境が、最終的に胚の早期死亡を引き起こすと考えられます。

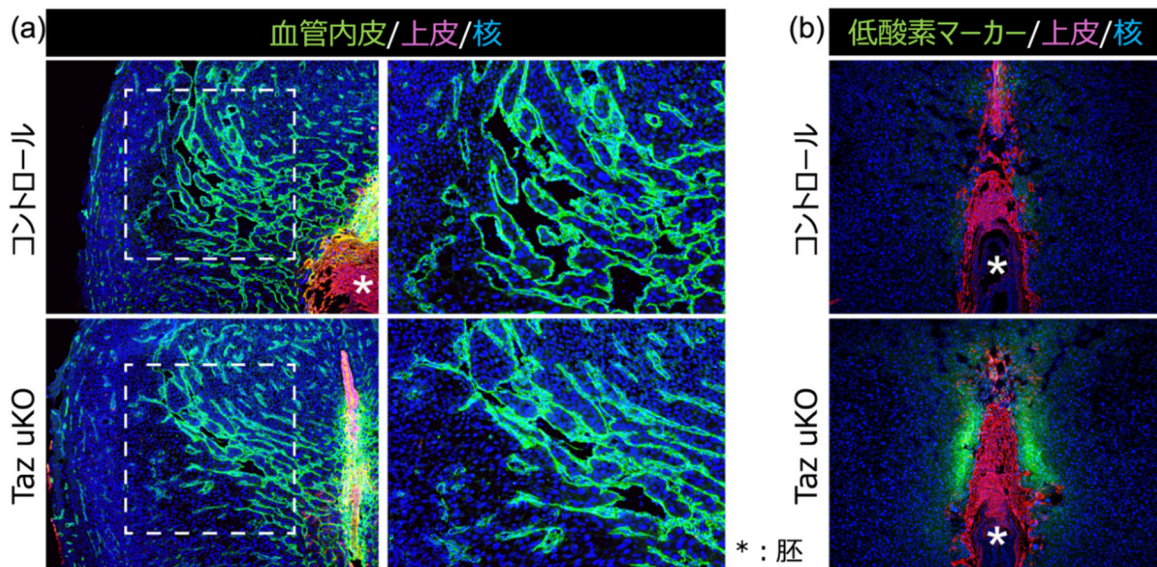


図 3 : Taz uKO の子宮内膜血管リモデリングの異常

- (a) Taz uKO の子宮内膜では、着床した胚の周辺で生じるはずの血管リモデリングが減弱している。
- (b) Taz uKO の子宮では、胚接着部位周辺が低酸素状態に保たれている。

以上の結果から、TAZ は子宮内膜における ECM 再構築、栄養膜浸潤、血管リモデリングを統合的に制御し、正常な脱落膜形成と妊娠成立に不可欠な因子であることが明らかとなりました。

〈今後の展望〉

本研究の結果、着床期子宮において発現する TAZ-ECM 経路が脱落膜化を誘導し、胚浸潤や子宮内膜の血管リモデリングを引き起こすことで胎盤形成、胚成育に寄与していることが明らかになりました。今回観察された脱落膜化異常・胚生育不全は、ヒトの不妊症や妊娠高血圧症候群の病因・病態の解明につながることを期待されます。

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（研究当時）

現：筑波大学生存ダイナミクス研究センター 准教授

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

賀 雪婷（医学博士課程：研究当時）

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：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

題名：TAZ Integrates ECM Remodeling with Uterine Stromal Differentiation to Maintain Early Pregnancy

著者名：Xueting He, Shizu Aikawa, Yamato Fukui, Chihiro Ishizawa, Ryoko Shimizu-Hirota, Daiki Hiratsuka, Takehiro Hiraoka, Mitsunori Matsuo, Yasushi Hirota* (*: 責任著者)

DOI: 10.1073/pnas.2528309123

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) Hippo シグナル

細胞の増殖・分化・アポトーシスを制御し、組織サイズの恒常性維持に関与するシグナル伝達経路です。本経路は、転写共役因子である YAP/TAZ の活性を制御することで遺伝子発現を調節します。細胞外環境からの力学的刺激や細胞接着状態に応答して機能し、その破綻はがんや線維化などの病態と関連することが報告されています。

(注3) TAZ (WWTR1)

転写共役因子で、細胞外からの機械的刺激や細胞接着などの情報を受け取り、遺伝子発現を制御します。細胞の増殖や分化、組織形成に重要な役割を果たし、特に細胞外マトリックスの再構築や血管形成の制御に関与することが知られています。一方で、その異常な活性化はがんの進展や線維化などの病態とも関連しています。

(注4) 細胞外マトリックス (Extracellular matrix : ECM)

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。

(注5) シングルセル RNA シーケンス

シングルセル解析の一つ。組織を構成する細胞を1細胞ごとに分離し、それぞれの細胞でどの遺伝子が発現しているかを網羅的に解析する手法です。従来の解析では多数の細胞をまとめて測定するため平均的な情報しか得られませんでした。本手法により細胞ごとの違いや希少な細胞集団を捉えることが可能となります。これにより、細胞の多様性や分化過程、細胞間の機能的な違いを詳細に理解することができます。

(注6) 空間的トランスクリプトーム解析

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7) 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。

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

筑波大学 広報局

Tel：029-853-2040 E-mail：kohositu@un.tsukuba.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

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

〈JST 事業について〉

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