

# Unravel molecular mechanism of the cause of uterine disease-insight from mouse model-

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-04-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Daikoku, Takiko メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00053876">https://doi.org/10.24517/00053876</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



## 【研究紹介】

## 遺伝子改変マウスを用いた子宮疾患の解析

## Unravel molecular mechanism of the cause of uterine disease -insight from mouse model-

金沢大学学際科学実験センター  
 遺伝子改変動物分野・実験動物研究施設  
 大 黒 多 希 子

## はじめに

ほ乳類は子宮という高次組織を獲得したことにより、数個の受精卵を確実に個体に成長させ、安定した産子数を産生することを可能とした。子宮は恒常的に遺伝子／タンパク質の発現状態と細胞形態を変化させる非常にユニークな組織である。この変化は、卵巣由来のホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンにより精密に制御されているが、特に興味深いのは、子宮を構成する3つのパーツ、上皮、間質、筋層が、卵巣ホルモンにより個々別々に経時的に制御されていること、また、それだけでなく、この3つのパーツが相互的に作用することによってはじめて正常機能を保持できるということである。つまりこの精密で複雑な機構が少しでもずれると正常な機能が損なわれ、不妊や癌などの疾患を引き起こす。我々は、特にどのような“ずれ”がこのような疾患を引き起こすのかということについて、正常マウスと疾患マウスを比較することにより解明してきた。マウスは、既に全ゲノムが解明されているうえ、様々な遺伝子改変技術も確立されており疾患動物の作製が容易である。また、妊娠期間が20日前後と比較的短いため、子宮機能の研究に適している動物といえる。

## 1. 着床に必須なタンパク質・遺伝子の探索

正常な妊娠の誘導と維持は、ダイナミックで複雑な分子機構をもつ多様な過程により制御されている<sup>1)</sup>。その過程の一つである胚盤胞の子宮への着床は、着床する能力をもつ胚盤胞とそれを受け入れることのできる子宮が

相互作用することによって初めて成立する。着床前の子宮は、卵巣ホルモンの影響を受けて着床に向けての準備を始めるが、その組織像は着床前後で大きく変化する(図1)。

不妊治療において、人工授精の技術の向上によって、質の良い受精卵を得ることが可能となっているが、胚盤胞を受け入れることのできる子宮を人工的に用意する方法は未だ見つかっていない。したがって、着床時に子宮で必要となる分子とその作用機序を解明することは、不妊治療の方法を探索するうえで非常に重要である。そこで我々は、着床不全のフェノタイプを示すノックアウトマウス(KO)と野生型マウスの着床時の子宮における遺伝子やタンパク質の発現を比較することによって、着床時に子宮で必須となる新たな分子の探索を行い、その結果、着床に必須となる因子を幾つか新たに発見することに成功している。その一つである、*msh homeobox 1*は、子宮上皮に発現し着床前に上皮の細胞極性を下げることによって胚盤胞の着床に寄与している<sup>2)</sup>。また、*Fk506 binding protein 4*はプロゲステロン受容体が適正に作用するために必須となるコシヤペロンであるが、この分子が欠損した子宮では、プロゲステロンの作用が阻害され着床もまた阻害される<sup>3)</sup>。

## 2. 子宮体癌モデルの作製とその応用

がん発生のメカニズムを理解する上で、がんを自然発症する動物モデルは非常に有用である。我々はヒト子宮体癌患者の約80%には罹患組織における*PTEN*遺伝子(Phosphatase and Tensin homolog)の体細胞変異が認め

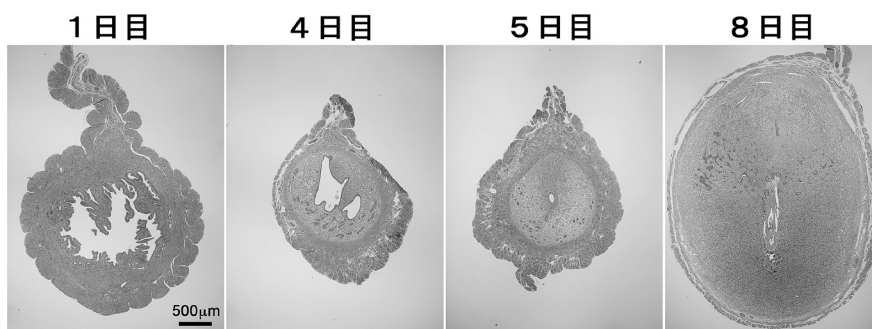


図1. 交配後1, 4, 5, 8日後の子宮の組織像



図2. 子宮体癌マウスモデルの子宮の組織像

られるということ、子宮体癌は上皮から発生し、*PTEN* 遺伝子の変異も上皮にのみ観察されることに注目して、子宮体癌マウスモデルの作製を試みてきた。その結果、子宮体癌を自然発症する *Pten-PRcre*<sup>4,5)</sup> と、子宮体癌前駆組織である過形成のみ自然発症する *Pten-LTFcre*<sup>6)</sup> の2種類のマウスモデルの作製に成功し、子宮体癌の発生から進行まで経時的かつ包括的に解析できる系を確立した(図2)。

*Pten-PRcre* では、子宮上皮と間質の両方で *Pten* 遺伝子が欠損しており、遺伝子欠損時から20日で過形成が、30日で子宮体癌が100%のマウスで発生するが、*Pten-LTFcre* では *Pten* 遺伝子欠損時から120日が経過しても過形成しか発生しないことから、間質に注目してさらなる解析を行った。その結果、*Pten-LTFcre* の子宮間質では野生型と比べて発現が増加した *Pten* が *TGF $\beta$*  シグナリングを誘導し、上皮細胞のアポトーシスを促進して、その癌化を抑制していることを見出した<sup>6)</sup>。この結果は、上皮の癌化はその周辺組織である間質の作用によって左右されることを示している。

また、*Pten-PRcre* マウスは、癌特異的タンパク質の発現がヒト子宮体癌と共通しており、その阻害剤が癌の進行を抑制することを新たに見出した<sup>7)</sup>。この阻害剤は新たな治療法として利用できると考えている。その他、多くの共同研究者とともに行った *Pten-PRcre* マウスの解析から、子宮体癌に対する免疫系の作用や他分子の影響について発表している<sup>8,9)</sup>。

## おわりに

本稿では我々が進めている子宮疾患の解析に関する研究の一端を紹介した。着床不全、子宮体癌を含む子宮疾患の発症・進行のメカニズムは、未だ不明な点が多い。実験動物研究施設では、遺伝子改変マウスの作製も精力的に行っており、新たな子宮疾患を発症するマウスの作製も行っている。今後も、既存のマウスモデルに固執せず、新規のマウスモデルを精力的に作製し、解析することにより、子宮疾患がどのように発症・進行するのかについて、明らかにしていきたいと考えている。

## 謝 辞

ご指導いただいております藤原浩先生、寺田弘先生、篠原康雄先生、Dr. Sudhansu K. Dey を初めとする諸先生方に感謝いたします。

## 参 考 文 献

- 1) Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, Wang H. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev.* 2004, 25: 341-373.
- 2) Daikoku T, Cha J, Sun X, Tranguch S, Xie H, Fujita T, Hirata Y, Lydon J, DeMayo G, Maxon R, Dey SK. Conditional deletion of *Msx* homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell.* 2011, 21: 1014-1025.
- 3) Tranguch S, Wang H, Daikoku T, Xie H, Smith DF, Dey SK. FKBP52 deficiency-conferred uterine progesterone resistance in genetic background and pregnancy stage specific. *J Clin Invest.* 2007, 117: 1824-1834.
- 4) Daikoku T, Dey SK. Two faces of PTEN. *Nat Med.* 2008, 14: 1192-1193.
- 5) Daikoku T, Hirota Y, Tranguch S, Joshi AR, DeMayo FJ, Lyson JP, Ellenson LH, Dey SK. Conditional loss of *Pten* unfaithfully and rapidly induces endometrial cancer in mice. *Cancer Res.* 2008, 68: 5619-5627.
- 6) Liang X, Daikoku T, Terakawa J, Ogawa Y, Joshi AR, Ellenson LH, Sun X, Dey SK. The uterine epithelial loss of *Pten* is inefficient to induce endometrial cancer with intact stromal *Pten*. *PLoS Genet.* 2018, 14: e1007630.
- 7) Daikoku T, Terajawa J, Hossain MM, Yoshie M, Cappelletti M, Yang P, Ellenson LH, Dey SK. Mammalian target of rapamycin complex 1 and cyclooxygenase 2 pathways cooperatively exacerbate endometrial cancer. *Am J Pathol.* 2014, 184: 2390-2402.
- 8) Blaisdell A, Crequer A, Columbus D, Daikoku T, Mittal K, Dey SK, Erlebacher A. Neutrophils oppose uerin epithelial carcinogenesis via debridement of hypoxic tumor cells. *Cancer Cell.* 2015, 28: 785-799.
- 9) Hsu AH, Lum MA, Shim KS, Frederick PJ, Morrison CD, Chen B, Lele SM, Sheinin YM, Daikoku T, Dey SK, Leone G, Black AR, Black JD. *Cell Rep.* 2018, 24: 655-669.