

世 界初の体外受精により「試験管ベビー」が誕生したのは1978年のこと。それから約40年の間に体外受精や顕微授精などの生殖補助医療（ART: Assisted Reproductive Technology）はめざましい発展を遂げた。

日本産科婦人科学会の集計によると、2014年に国内の医療機関で行われた不妊治療は39万件以上。この件数は世界一で、同年に体外受精などで生まれた子どもは4万7000人と、21人に1人になる。しかし、誰もが妊娠するわけではなく、これほどの多くの人が不妊治療を受けても、出産に至るのは20%程度でしかない。

ART技術の中でも胚（受精卵）の培養技術や良好胚選別技術は近年著しく向上し、良い胚を母体に

Research Worker Number 22

着床障害の原因となる遺伝子を同定 原因診断につなげて妊娠率向上へ

大学院医歯学総合研究科 疾患モデル動物解析学分野 金井正美 教授

戻せるようになった。それでも妊娠に至らない原因としては「着床障害」が考えられるが、その診断法・治療法は確立されていない。

**ヘテロマウスの異変から
着床に関わる遺伝子を発見**

卵胞から排出された卵子が卵管の中で精子と出会い、受精卵になる。受精卵は分割を繰り返しながら子宮に運ばれ、卵巣ホルモンの影響で厚くなった子宮内膜に潜り込む。これが着床した瞬間で、ここから胎盤が形成され、胎児が育っていく（図1）。

このダイナミックな妊娠のプロセスのはじめに、母体側ではどんなシグナルが発せられ、受精卵が受け入れられるのか。その仕組みを解き明かそうと研究に取り組



かない・まさみ
1986年大阪府立大学農学部獣医学科卒業。1988年同大学院農学系研究科修了（獣医師）。1992年東京大学大学院農学系研究科修了（農学博士）。東京都臨床医学総合研究所、豪クイーンズランド州立大学Centre for Molecular and Cellular Biology、杏林大学医学部解剖学教室を経て、2010年より現職。実験動物センター長を兼任。主な研究分野は、発生工学、生殖生物学。

んできた金井正美教授は、Sox17という遺伝子が重要な役割を果たしていることを発見した。

Sox17は消化管をはじめとした内胚葉形成において重要な役割を果たすことが分かっており、iPS細胞の作製に用いられる山中因子の1つであるSox2もその仲間。金井研究室では1996年にSox17の分離に成功しているが、当初は発生因子の1つとして捉えていたにすぎなかった。

金井教授らは、マウスの遺伝背景を戻し交配（バッククロス）しているうちに、父方と母方から受け継ぐ染色体セットのうち片方の染色体のSox17遺伝子を欠損させたヘテロ変異のマウスから子どもが生まれなくなっていることに気づいた。しかも、子どもが生まれ

ないのはメスがヘテロの場合だけで、オスがヘテロの場合は野生型マウスと同じ数の子どもを生む。

「Sox17は、子宮内膜上皮のほか、卵巣や血管でも発現していて、妊娠の瞬間とそれ以外で発現量が変わります。しかし、ヘテロ変異によってSox17が半量になっただけで、着床する胚の数が8分の1になるほど着床に大きく影響しているとは思ってもみませんでした」

着床しないのは受精卵側の問題の可能性もあるため、Sox17を欠損させたメスのマウスの受精卵の発生を確認したところ、受精卵に問題はなく、着床の問題であることを証明した（図2）。

妊娠初期の観察に 最適なモデル動物

発生や生殖に関わる研究は大変デリケートで、ヒトによる研究は倫理的にも極めて難しい。その点、実験動物センター長でもある金井教授の研究室には、生命現象を観察する実験動物とそのテクニックが揃っているのが強みだ。「マウスとヒトには共通点も多く、発生の研究にとっても適している」と金井教授は強調する。

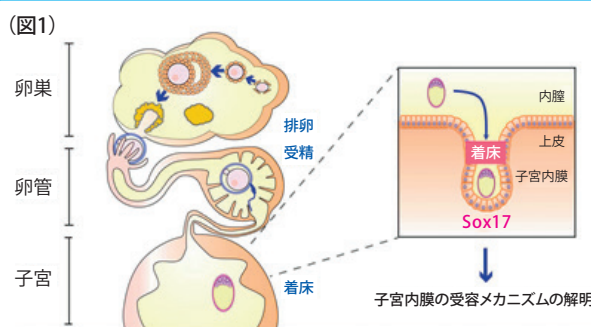


図1 卵巣で排卵した卵子は卵管で精子と出会い受精し子宮に着床して妊娠に至るが、着床においては、子宮内膜上皮に特異的に発現するSox17遺伝子が重要であると分かった。

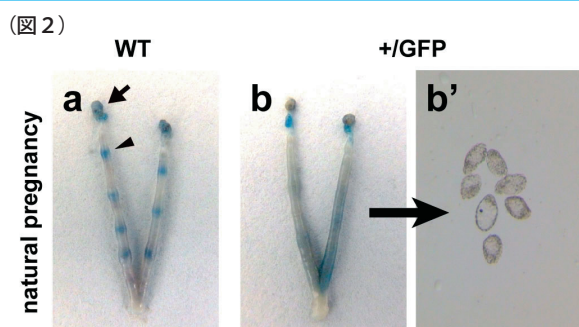


図2 野生型マウスとSox17遺伝子改変マウスに胚盤胞（青い部分）を移植して5日後。aの野生型マウスは8個以上が着床したが、bのSox17改変マウスは1個程度しか着床しなかった。そこから胚盤胞を取りだして調べたが、胚盤胞は正常に発育していた（b'）。

マウスの妊娠期間は20日、対してヒトは280日と大きく異なるが、受精から着床するまでの期間は各々、4・5日、5・6日とほぼ同じ。また、動物種によって異なる胎盤形成も、マウスなどのげっ歯類と霊長類は極めて近く、同じようなプロセスで妊娠が進行する。

「この研究は、未だブラックボックスのままになっている着床から妊娠に至るプロセスを明らかにするため。その仕組みをマウスを用いて一つひとつ丁寧に調べていくことで、自然妊娠への改善や、不妊治療の着床率の向上に貢献できればと考えています」

現在の技術ならば、子宮内膜上皮だけでSox17遺伝子をノックアウトすることもできる。このような発生工学テクニックを用いて、着床に至るプロセスの中でSox17がどのように働くか、その制御因子なども見つかるかもしれない。これらが将来、母体の診断法や治療法に繋がる可能性もある。

基礎研究を通じて 臨床に貢献することも

とはいえ、着床に関わる重要な遺伝子が同定できたというだけで、

Sox17はそのまま治療に使えるものではない。そもそも着床という現象においてSox17がどのような役割を果たすのか、またSox17を誘導し、制御する遺伝子の存在など、解き明かさなければいけない課題は山ほどある。それらの課題に対して、金井教授らはあくまでも基礎研究者の視点で挑む。

一方で、臨床医たちと協力し合う体制も整ってきた。最近では、胚培養士を目指す大学院生が金井研究室で胚培養の修業を行うこともある。マウスの卵は小さく、取扱いが難しいので、将来ヒトの卵も扱うときのトレーニングになるのだという。間接的ではあるが、それも臨床に貢献しているといえるだろう。

「私たちの研究はすぐに治療に役立つものではありませんが、今回の研究成果に対する反響の大きさから、改めて自分たちの研究の意義を考え、大いに励まされました。これからは基礎と臨床がともに同じフィールドで研究できる東京医科歯科大学ならではの強みを活かして、お互いにアイデアを交換しながらさらに研究を発展させていきたいと考えています」