



**取扱注意**

**<情報解禁日時>**

**TV・ラジオ・WEB 平成 28 年 11 月 22 日午前 5 時（日本時間）**  
**新聞 平成 28 年 11 月 22 日朝刊**

平成 28 年 11 月 21 日

公立大学法人横浜市立大学

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 基礎生物学研究所

## 雌の生殖腺付属器官の発生過程を解明 子宮と膣を分化させる因子レチノイン酸とその仕組みが明らかに

～米国科学アカデミー紀要『PNAS』～

（米国東部標準時間 平成 28 年 11 月 21 日午後 3 時／日本時間 11 月 22 日午前 5 時付オンライン掲載）

☆ 研究成果のポイント

- 雌の生殖腺付属器官の原基であるミュラー管から、子宮と膣がどのようにできるかを解明。
- レチノイン酸を加えてミュラー管を培養すると将来膣になる部分が子宮になり、逆にレチノイン酸シグナルを阻害すると、将来子宮になる部分が膣になる。
- 今後、多能性幹細胞から子宮や膣を誘導する際は、レチノイン酸シグナルを制御する必要があると考えられる。

【概要】

マウスやヒトにおいて、メスの生殖腺付属器官である卵管、子宮、膣は胎仔期のみ存在するミュラー管という管から発生します。ミュラー管や卵管、子宮、膣は、上皮と間質という組織から構成されており、まずミュラー管の間質が卵管、子宮、膣の間質へと分化した後に、それぞれの間質から分泌された因子によって、卵管、子宮、膣上皮への運命が決定されます。この間質から上皮へ働く因子については今まで研究されてきましたが、そもそもミュラー管からそれぞれの間質がどのように分化するかはわかっていませんでした。

レチノイン酸は器官形成期の分化に働く代表的な因子です。今回、ミュラー管におけるレチノイン酸シグナルの有無を調べたところ、将来、卵管や子宮となる間質に存在しており、膣となる場所ではレチノイン酸シグナルは認められませんでした。さらに、器官のまま培養されているミュラー管にレチノイン酸を添加すると、将来、膣となる部分から子宮上皮が誘導され、逆にレチノイン酸シグナルを阻害すると、将来、子宮となる部分から膣上皮が誘導されました。間質からの因子によって上皮が分化することは明らかになっているので、まずレチノイン酸の有無でミュラー管の間質が子宮または膣のどちらになるかが決まり、続いて間質からのシグナルにより上皮の運命が決定される、という雌性生殖腺付属器官の発生過程の一部が解明されたこととなります。

本研究成果は、アメリカ合衆国の学術雑誌『PNAS』(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) (米国科学アカデミー紀要) (日本時間 平成 28 年 11 月 22 日付) にオンライン掲載されました。

☆研究者

- 横浜市立大学 学術院国際総合科学群 自然科学系列  
特別研究員：中島忠章（現 東京理科大学基礎工学部助教）  
教授：佐藤友美
- 自然科学研究機構 基礎生物学研究所  
名誉教授：井口泰泉（横浜市立大学客員教授）

【研究の背景】

メスの生殖腺付属器官である卵管、子宮、膣は、共通のミュラー管から発生します。ミュラー管や卵管、子宮、膣は、上皮と間質という組織から構成されており、同じミュラー管由来の組織でありながら、卵管と子宮は

単層上皮、膣は重層上皮で構成されています。さらに、卵管は受精場所の提供、子宮は着床と胎児の発達、膣は交尾の受け入れ口と産道など、形態と機能がそれぞれ大きく異なります。

長年、これらの異なる組織がどのようにミューラー管から分化していくかについて研究が行われてきました。まずミューラー管の間質の運命が卵管、子宮、膣の間質へと決定され、それぞれの間質から分泌された因子によって、卵管、子宮、膣上皮への運命が決定されることがわかっています。また、間質から上皮に作用する因子についてはこれまで研究されてきましたが、そもそもミューラー管からそれぞれの間質がどのように形成されるかはわかっていませんでした。

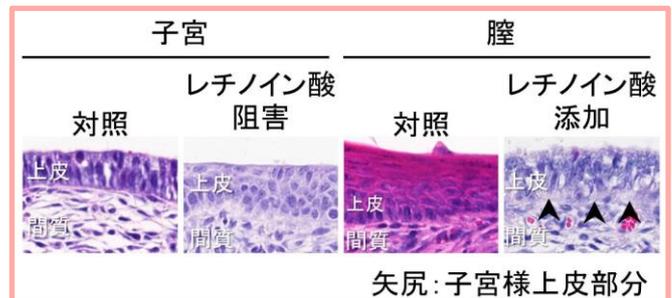
レチノイン酸はビタミン A に属し、他のビタミン A も最終的にはレチノイン酸となって生体内で様々な働きをします。特に器官形成時に働く代表的な因子であり、レチノイン酸を受け取るレチノイン酸受容体をもたないマウスでは、ミューラー管が消失することがわかっています。しかしながら、ミューラー管から卵管、子宮、膣が形成される際のレチノイン酸の役割はわかっていませんでした。

### 【研究の概要と成果】

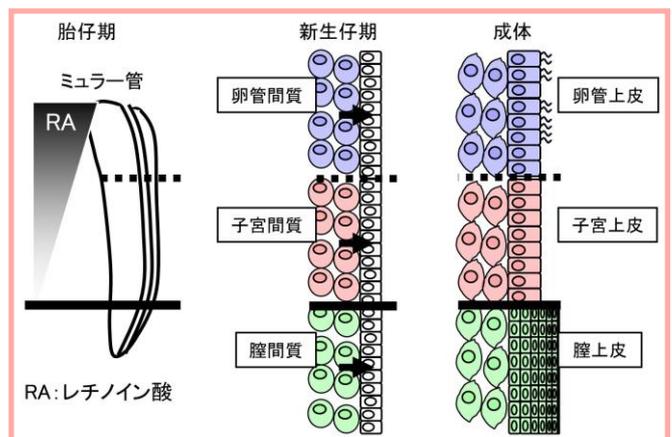
始めに、レチノイン酸の合成酵素と受容体の発現を、ミューラー管から卵管、子宮、膣が分化する時期である胎仔期から新生仔期、さらに成体にかけて調べたところ、合成酵素は卵管から子宮の間質で強く発現しており、膣では弱いことがわかりました。レチノイン酸受容体の発現には大きな変化はありませんでした。

生体のレチノイン酸濃度を直接調べることは難しいため、レチノイン酸が受容体に結合してそのシグナルが伝わると、LacZ というタンパク質が発現することにより特異的に青く染色できるマウスを用いて調べたところ、レチノイン酸シグナルは将来、卵管と子宮になる間質部分に存在し、膣となる部分では存在していませんでした。これらのことから、将来、卵管と子宮の間質となる部分において、ミューラー管自身が作り出したレチノイン酸が働いているということがわかりました。

次に、卵管、子宮、膣の形成におけるレチノイン酸シグナルの働きを解析するために、胎仔期のマウスからミューラー管を取り出し、将来、子宮になる部分と膣になる部分に分けて、レチノイン酸またはレチノイン酸シグナルの阻害剤を添加して培養しました。さらに、その効果が永続的であるかを調べるために、培養したサンプルを宿主マウスに移植して成長させました。すると、将来子宮になる部分にレチノイン酸シグナルの阻害剤を添加して培養したサンプルは、膣のように重層上皮を形成していました(下図、3層程度の上皮を形成している)。一方、将来膣になる部分にレチノイン酸を添加して培養した後に成長させたサンプルは、子宮のように単層上皮を形成していました(下図)。レチノイン酸シグナルを制御することで誘導された上皮は、女性ホルモンであるエストロゲンに対する応答性や、タンパク質の発現などが正常の組織と同等であることも確認されました。上皮は間質によって誘導されることから、間質においてレチノイン酸シグナルが阻害されると、本来、子宮の間質になるはずの部分が膣の間質となって膣上皮を誘導し、一方で膣間質にレチノイン酸が存在すると、本来、膣の間質になるはずの部分が子宮の間質となり、子宮上皮を誘導したと考えられます。



以上の結果より、ミューラー管の間質において、レチノイン酸の濃度勾配が生じており、レチノイン酸の量がシグナルを活性化できない程度に少なくなる場所において、子宮と膣のどちらの間質となるかの境界が形成され、続いて、運命決定された間質によってそれぞれの上皮が誘導されるというミューラー管の分化過程の一部がわかりました(右図)。



### 【今後の展開】

レチノイン酸が子宮と膣の運命を決める主要な因子であることが明らかとなったため、レチノイン酸の合成を促進する因子や、レチノイン酸によって活性化される因子の探索を行うことで、より詳細な子宮と膣の形成メカニズムが解明できると考えられます。

また現在、マウス iPS 細胞からミューラー管の細胞の誘導を試みています。このミューラー管細胞が作製でき

れば、その細胞を用いてレチノイン酸シグナルを制御することにより卵管、子宮、膣の細胞を誘導できる可能性があると考えています。

【用語解説】

〈分化〉細胞が別の形態や別の機能を持つ細胞に変化して、その組織特異な役割を獲得すること。

〈原基〉将来ある器官になるが、まだ形態と機能を獲得していない発生途中の組織。

【研究費情報】

本研究は、科学研究費基盤研究および特別研究員奨励費、横浜市立大学戦略的研究推進費、基礎生物学研究所共同利用研究の支援を受けて遂行しました。

【論文情報】

タイトル: Retinoic acid signaling determines the fate of uterine stroma in the mouse Müllerian duct

著者: Tadaaki Nakajima, Taisen Iguchi and Tomomi Sato

掲載雑誌: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

WEBサイト:

YCU  
横浜市立大学

お問い合わせ先

(本資料の内容に関するお問合せ)

横浜市立大学 学術院国際総合科学群 自然科学系列 教授 佐藤 友美

Tel : 045-787-2394

E-mail: [tomomi@yokohama-cu.ac.jp](mailto:tomomi@yokohama-cu.ac.jp)

(取材対応窓口、資料請求など)

横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠

Tel 045-787-2510