

**【目的】** 女性の社会進出に伴い、体外受精などの高度生殖医療の需要はますます高まっている。本邦においては出生児の約 14 人に 1 人が高度生殖医療により誕生している（2019 年日本産婦人科学会統計）。一方で、良好胚を選別し移植したとしても妊娠しない着床障害が問題となっており、生殖補助医療による妊娠成功率は未だに約 30% で頭打ちしている。着床障害はこれまで診断・治療法が全く提案されておらず、その要因として、正常な胚着床を担保する子宮側の制御メカニズムが未だブラックボックスであることが挙げられる。着床障害の原因が不明であるがために胚移植をさらに継続するしかない患者が多く存在しており、着床の機序解明や新しい診断・治療法の開発を目指した基礎研究が喫緊の課題となっている。着床は複数のステップからなる複雑な過程である。子宮内に到達した胚（受精卵）は適切な着床位置を決定すると、子宮内膜上皮へ接着する。更に強く子宮内膜に定着し胎盤形成を行うため、上皮への接着後、胚は子宮内膜間質へ浸潤（胚浸潤）する。胚接着部位周辺では通常、間質細胞が上皮細胞様に分化し、強固な複層（脱落膜）を成す。上皮の間をくぐり抜けた胚栄養膜は脱落膜に接触しながら、更に浸潤していく。本研究者は以前の研究で、脱落膜の形成不全を示すマウス子宮では胚浸潤及びその後の妊娠維持が異常になることを見出している。このことは、胚接着部位周辺に形成される脱落膜が胚浸潤に必須であることを示唆している。本研究では、脱落膜が胚浸潤を促すメカニズム解明を目的として解析を行うこととした。

**【方法】** 妊娠転帰の判明しているヒト着床期子宮内膜について RNA-seq 解析を行い、妊娠成立群と着床異常群とで発現に差の見られる遺伝子を探索した。発現量及びエンリッチメント解析の結果から、特に重要と考えられた核内因子 Ezh2 について、機能解析のため子宮特異的 KO マウスを解析した。KO マウスは妊孕能の確認と組織形態学的解析を行うと共に、胚浸潤期の子宮内膜を回収し、ChIP-seq、RNA-seq による下流シグナル経路の探索を行った。

**【結果】** ヒト着床期子宮内膜における RNA-seq 解析の結果、着床障害群では核内因子 Ezh2 の発現低下が生じていた。Ezh2 はヒストン H3 リシン残基のメチル化（H3K27me3）を介して遺伝子発現抑制に関わる分子であるが、着床障害群では Ezh2 の標的遺伝子群の発現上昇を認め、Ezh2 の発現・機能低下が示唆された。Ezh2 の着床期子宮における解析のため、子宮特異的 KO マウスを作製・解析した。その結果、このマウスは顕著な産仔数の減少が生じており、その原因として脱落膜形成及び胚浸潤に異常が起きていることを見出した。更に、胚浸潤期の子宮内膜について、RNA-seq 及び H3K27me3 に対する ChIP-seq 解析を行った。その結果、Ezh2 は H3K27me3 修飾を介して細胞周期遺伝子の発現を負に制御し、間質細胞が脱落膜細胞へと分化することを促進していることが明らかとなった。

#### Ezh2 による着床期子宮内膜の機能制御機構

