

不妊治療における子宮再生医療の展望

平岡 毅大¹、廣田 泰²、大須賀 穰²

1. 北里大学産婦人科

2. 東京大学医学部産婦人科学教室

晩婚化・少子化の進む現代の日本社会において生殖補助医療技術の発展は重要な意味を持つと考えられるが、ロキタンスキー症候群などの先天性子宮欠損や、流産手術など子宮内操作による子宮内膜の器質的欠損・機能低下が原因となる子宮性不妊症に対しては、有効な治療法が確立されていない。近未来的な構想とはいえ、子宮再生医療がもし実現されればこの難題に革新的な解決法を与える可能性があり、今後の発展が期待される分野と言える。しかしながら、ただ一口に再生医療と言っても様々なアプローチが存在し、今まさに先進的な再生研究が行われている肝臓などの他臓器においても、立体的かつ機能的な臓器を作製するために多くの試行錯誤が行われているのが現状である。本発表で紹介する我々が試みた手法は、ドナーマウス子宮組織を界面活性剤に浸漬し細胞成分を破壊し、細胞外基質のみで構成された“脱細胞化子宮組織”を、レシピエントマウス子宮の人工的欠損部位にパッチ状に縫合移植する、マウス脱細胞化組織移植という実験モデルである。結果、移植後 28 日目には、2×5mm の脱細胞化組織移植片の中に正常な組織構造を有する子宮組織が再構築され、同部位での妊娠が可能であったことから、機能的にも正常な子宮が再建されることが示された。ラットを用いた同様の研究成果は既に複数の研究者より報告されていたが、遺伝子改変技術が進んだマウスを用いることによって、再生に関わるより詳細な分子生物学的検証を行うことができると考えられた。例えば、他臓器において再生に寄与するという報告がある転写因子 STAT3 を子宮特異的に欠損させた遺伝子改変レシピエントマウスに同様の移植を行ったところ、子宮再生能の低下を認めたため、STAT3 が子宮の再生・創傷治癒過程において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。本実験モデルと様々な遺伝子改変マウスを組み合わせることにより、子宮再生の分子経路がより詳細に解明されることが期待されるが、一方で、臨床応用という観点からは様々な問題点が挙げられる。本モデルにおける子宮再生は移植片周囲のレシピエント子宮からの細胞供給に依存することが明らかとなっているため、大規模な子宮欠損を脱細胞化組織の移植のみで再構築することは困難と考えられる。この問題点をクリアする方法として、脱細胞化組織内での *in vitro* の細胞培養系を確立し、十分に細胞を増殖させ充填した移植片を移植する手法が考えられるが、脱細胞化組織内での長期的細胞培養は技術的に困難であり、他臓器も含めて有力な成功例は報告されていない。本発表では、我々のマウス脱細胞化組織移植モデル以外にも、有力な再生研究のアプローチである組織幹細胞やオルガノイド培養、幹細胞を用いたミニ臓器作製など、他臓器も含めた報告例を紹介し、今後の子宮再生研究への応用の可能性についても検討してゆきたい。