

2020年11月4日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

光照射とゲノム編集で妊娠をピンポイントに調節 —不妊治療・避妊・胎内治療への応用に向けて—

慶應義塾大学医学部産婦人科学（産科）教室の丸山哲夫准教授と高尾知佳共同研究員（岡山大学助教）は、東京大学の佐藤守俊教授との共同研究にて、青色LED（注1）による青色光の照射とゲノム編集を組み合わせることでマウスの妊娠（着床）をピンポイントに調節することに成功しました。

妊娠は、受精卵（胚）が子宮内に接着し母体に侵入する着床という現象から始まります。着床では、胚も子宮も刻一刻と変化していきます。子宮内では、さまざまな生命物質がお互いに協調しながら、このダイナミックな着床現象を支えます。それらの物質のなかで、今回、着床に必要な不可欠な白血病阻止因子（LIF, Leukemia Inhibitory Factor）を光遺伝操作の標的にしました。まず、雄マウスと交配させた雌マウスに、青色光を照射した時だけゲノム編集（注2）機能を発揮する光活性化CRISPR/Cas9（光Cas9）の遺伝子を導入します。その雌マウスに青色光を照射すると、光Cas9のゲノム編集により子宮でのLIF遺伝子が破壊されてLIF蛋白が低下し、そのために着床が起きずマウスは妊娠しませんでした。このマウスは、青色光を当てなければLIFに影響を及ぼさず普通に着床が起きて妊娠します。さらに、青色光照射によりLIFが低下した不妊マウスの子宮に、新たにLIF蛋白を投与すると、ほぼ元通りに着床が起きて妊娠するようになりました。

刻一刻と変化していく着床・妊娠現象の研究と治療には、時間的にも空間的にもピンポイントで解析・コントロールする技術が必要とされます。本研究では、マウスにおいて、狙った場所とタイミングで光を当てることにより、子宮内の生命物質の働きを変化させ、着床・妊娠をコントロールすることに成功しました。この成果は、着床現象の新しい研究解析手法を提示するに留まらず、着床不全などの不妊症の治療、着床をブロックすることによる避妊、あるいは子宮内での胎児治療など、新しい様式の生殖治療の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2020年11月2日（米国東部時間）に米国科学アカデミー紀要『Proceedings of the National Academy of Sciences』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

体外受精などの生殖補助医療（ART）の進歩により不妊治療の成績は劇的に改善しましたが、着床障害を原因とする不妊には未だ有効な治療は無いため、近年の ART の妊娠率・生産率は頭打ちになっています。着床は子宮内というブラックボックスで起きている現象であり、アプローチの難しさもあって、着床の仕組みは十分には解明されていません。刻一刻と変化していく着床現象の研究と治療には、時間的にも場所的にもピンポイントで解析・コントロールする技術が必要とされます。本研究では、青色光照射とゲノム編集を組み合わせることにより、ピンポイントにマウスの着床・妊娠をコントロールすることに成功しました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

実験の流れと結果の概要を図 1 に示します。雄マウスと交配させた雌マウスに、青色光を照射した時だけゲノム編集機能を発揮する光活性化 Cas9（光 Cas9）の遺伝子と LIF 遺伝子を標的とするシングルガイド RNA（sgRNA）を導入します。交配後 3.5 日目にこの雌マウスの全身（主に腹部）に青色光を照射すると、光 Cas9 のゲノム編集により子宮での LIF 遺伝子が壊されて LIF 蛋白が低下し、そのために着床が起きずマウスは妊娠しませんでした。このマウスは、青色光を当てなければ LIF に影響を及ぼさず普通に着床が起きて妊娠します。また、LIF 遺伝子を標的としない sgRNA と光 Cas9 を導入した雌マウスには青色光を照射した場合でも、LIF に影響を及ぼさず通常どおりに着床が起きて妊娠します。さらに、青色光照射により LIF が低下した不妊マウスの子宮に、新たに LIF 蛋白を投与すると、ほぼ元通りに着床が起きて妊娠するようになりました。

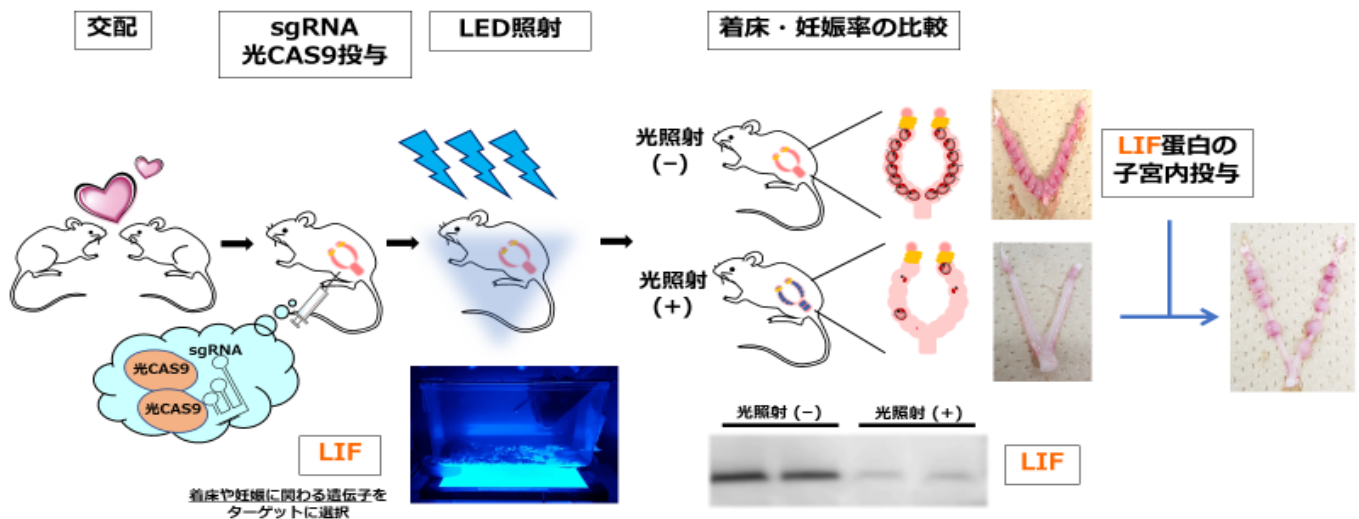


図 1. 光ゲノム編集技術を用いた着床・妊娠のコントロール. sgRNA: シングルガイドRNA

このように、狙った場所とタイミングで光を当てることにより、子宮内の生命物質の働きをコントロールできたことから、本システムは着床不全などの不妊症の治療、着床をブロックすることによる避妊、あるいは子宮内での胎児治療など、新しい様式の生殖治療の開発につながることを期待されます。また、本システムは、刻一刻と変化する着床現象において、自由自在なタイミングで光照射をして生命物質の変化を起こすことが出来ることから、着床

現象をダイナミックに解析できる研究ツールとしても有用性があると思われます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP16H05474,JP20H03826,および JP 19K18705 の支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル : Optogenetic regulation of embryo implantation in mice using photoactivatable CRISPR/Cas9

和文タイトル : 光応答性 CRISPR/Cas9 を用いた光遺伝操作によるマウス胚着床現象の制御

著者名 : 高尾知佳、佐藤守俊、丸山哲夫

掲載誌 : 米国科学アカデミー紀要 (PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences)

DOI : 10.1073/pnas.2016850117

【用語解説】

(注 1) 青色 LED : 青色発光ダイオードの略であり、電流を流すことで青色を発光する半導体素子の一種です。この開発に対して、2014 年ノーベル物理学賞が授与されました。

(注 2) ゲノム編集 : 部位特異的なヌクレアーゼ (切断酵素) を利用して、染色体上の特定の場所にある遺伝子配列を狙い通りに改変する技術です。この切断酵素のなかで最も用いられている CRISPR/Cas9 の発見に対して、2020 年ノーベル生化学賞が授与されました。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室

准教授 丸山 哲夫 まるやま てつお

TEL : 03-5363-3578 FAX : 03-5363-3578

<http://www.obgy.med.keio.ac.jp/04research/03rep-endo.html>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。