

# 成果報告書

シンシナティ小児病院医療センター

Research Fellow

藍川 志津

本研究は当初「着床期子宮における COX-PG の時空間的制御の解明」という題目で採択されていたが、以下の諸事情によりテーマ変更を余儀なくされたことをご了承いただきたい。

プロテオミクス解析により、遺伝子 A の KO マウス着床期子宮では COXs や各種リパーゼの顕著な発現低下が認められた。また、この KO マウスでは顕著な着床異常も見られていたため、COX-PG をはじめとした lipid signaling と受精卵着床との関連を調べる上で有用なモデルと考えていた。しかしながら、予想外にも PGs レベルの顕著な低下は認められなかった。このことから子宮特異的な COX-1/2 KO マウスの解析は困難ではないかという結論に至り、子宮特異的 KO マウスを作製するまでの時間的問題も踏まえ、同時並行で進めていた別プロジェクトにより集中することとなった。

以下、上記の別プロジェクトについて成果報告する。

## <背景>

Planar Cell Polarity(PCP)は下等生物からヒトまで広く保存された細胞極性の一つである。よく知られる Apico-Basal polarity とは異なり、PCP は上皮細胞等で平面方向に形成される極性であり、PCP 異常を示す個体は胎生致死や発生異常を示す。これまで PCP は胎生期・発生期で主に解析されてきたが、派遣先機関ではごく最近、PCP が受精卵着床にも極めて重要であることを見出した (*PNAS* 2016; *Nat Commun.* 2018)。通常、受精卵着床部位では上皮細胞層の劇的な構造変化が生じ、受精卵を包む巣のような形態が見られるが、PCP のコア分子である Vangl2 を子宮特異的に KO するとこの形態変化が見られなくなる。しかしながら、どのようにして局所的に PCP が発動され、劇的な形態変化が生じるのかは不明であった。

そこで我々は、Vangl2 結合分子の一つ Scribble に着目した。Scribble は Scaffold protein として知られ、細胞骨格分子や Kinase など多様な細胞内シグナル分子と Vangl2 との仲介役として機能し、PCP 形成に寄与する (*Essays Biochem.* 2012)。着床期子宮においては特に上皮細胞で Vangl2 と共局在し (*PNAS* 2016)、加えて生物種を超え Scribble 欠損は Vangl2 と同様 PCP 異常を示す (*Essays Biochem.* 2012)。以上から、Scribble は着床期子宮における PCP シグナル誘導機構を探る上で最適なターゲットと考え、KO マウスを用いて着床・妊娠過程への寄与を追うこととした。

## <進捗状況>

現在までに子宮特異的 Scribble KO マウスの作製を完了し、妊娠率及び産仔数が野生型マウスの約半数まで低下していること、上皮構造形態変化が Vangl2 KO と同様に異常になっていることを確認している。また、Scribble の上流分子として分子 X を同定しており、分子 X に対する活性化剤は受精卵と同様の上皮構造形態変化を誘導した。

加えて、予想外にも、Scribble KO マウスは授乳が困難であることを見出した。これは、使用している Cre マウスが Progesterone Receptor (PR)-Cre であり、PR は乳腺でも発現しているためである。組織学的解析からこのマウスで乳腺の発達異常を観察しており、今後子宮だけでなく乳腺での Scribble の機能も追跡する予定である。