

令和6年9月10日

報道機関 各位

熊本大学

着床を促進するプロスタグランジン受容体の発見

着床促進剤としてDP/EP4作動薬の不妊治療への適用に期待

【ポイント】

- プロスタグランジン(PG) *¹は、全身の臓器で産生される一連の生理活性脂質であり、発熱や疼痛などの病態作用を発揮する一方で、分娩などの生殖プロセスに関わることが知られていました。
- 子宮では、着床時に産生されるPGが、着床部位(IS)の肥大(脱落膜化)*²を起こすことが知られていましたが、その作用を伝達する受容体は不明でした。
- 今回、マウスを用いた実験により、着床時の子宮では、PGE₂に加えPGD₂が産生され、それぞれEP4受容体とDP受容体に作用し、脱落膜化の促進因子として働くことを発見しました。したがって、着床の際にDPまたはEP4受容体いずれかを活性化すれば、脱落膜化を誘導できることを示しました。
- PGはヒトでも同様に働く可能性が高く、DP/EP4作動薬でPGの働きを強めれば、不妊の原因となる着床障害の改善に繋がることが期待されます。

【概要説明】

熊本大学大学院生命科学研究部 杉本幸彦教授、稲住知明助教らの研究グループは、東京大学大学院医学系研究科 廣田泰教授、藍川志津特任研究員、熊本大学生命資源研究・支援センター 竹尾透教授らとの共同研究により、着床刺激により子宮内膜で産生される生理活性脂質プロスタグランジン(PG)D₂が、その受容体DPを介して脱落膜化を促進すること、本経路と並行してPGE₂-EP4受容体経路も脱落膜化を促進すること、両経路を同時に遮断すると脱落膜化が障害されることを世界で初めて明らかにしました。本成果に基づき、DP受容体やEP4受容体の作動薬が、不妊治療、とくに子宮側の着床障害の改善に効果を発揮することが期待されます。

なお、本件研究成果は、米国科学誌「Journal of Lipid Research」に令和6年8月30日(金)付で公開されました。

【説明】

[背景]

着床は、胚が子宮に結合して内部に浸潤する現象で、妊娠の起始点です。胚と子宮はそれぞれ適切な時期に相互作用することで、初めて胚の成長が促され、その支持組織が形成されます。例えば、胚が接着して子宮内部に取込まれると、これを起点として脱落膜化^{*2}が起こり、妊娠が成立します。実際、脱落膜化に不具合があると不妊に陥るのですが、その詳細なメカニズムは不明でした。したがって、不妊治療の観点から、脱落膜化の分子機構の早期解明が待ち望まれてきました。これまで、着床にはPG産生酵素COX-2が中心的な役割を果たすこと、COX-2により産生されるPG様生理活性脂質が着床や脱落膜化を促進することが知られていましたが、その作用を仲介するPG受容体の種類は不明でした。

[研究の内容]

本研究では、子宮の脱落膜化には間質細胞でのcAMPシグナルが重要な役割を担う点に注目し、cAMP産生系に共役するPG受容体、DP、EP2、EP4に焦点を当て発現部位を解析したところ、着床期の管腔上皮にDP受容体がEP2受容体やEP4受容体とともに発現することを発見しました。さらに、DP受容体は着床刺激で血管側の間質細胞に発現誘導され、この時、反血管側の間質細胞にはEP4受容体が発現していました(図1)。研究グループは、着床後にPG産生酵素COX阻害剤^{*3}を投与すると脱落膜化が障害されることを利用し、各受容体作動薬の効果調べたところ、DPまたはEP4作動薬は脱落膜化を回復させ、EP2作動薬は無効でした(図2)。さらに研究グループは、EP2/DP二重欠損(EP2/DPKO)マウスを作製してその着床受容能を調べましたが、異常を示しませんでした。そこで、本KOマウスにEP4遮断薬を投与したところ、脱落膜化が顕著に障害されました(図3)。以上の結果は、子宮では着床後にPGD₂-DP受容体とPGE₂-EP4受容体の経路が活性化することで脱落膜化を促し(図4)、両経路は互いに機能を補完して着床プロセス遂行に寄与することを強く示唆するものです。

[成果]

本研究は、胚が子宮に接着(着床)して脱落膜化が起こる分子機構に関する新たな学術的理解を与えると同時に、命を育むために複数のPG受容体が互いに機能を補完して着床プロセスを実現していることを解明したものです。

[展開]

PG受容体はヒト子宮においても同様に機能している可能性が高く、DPやEP4の受容体作動薬でPGの働きを強めれば、不妊治療で問題となる着床不全の予防・治療に繋がることが期待されます。

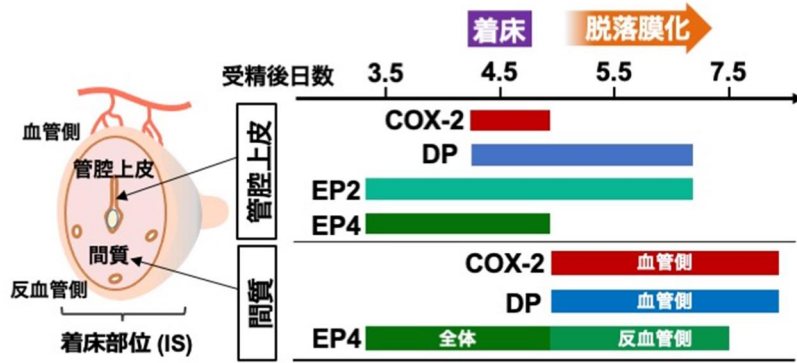


図1.着床後子宮におけるPG受容体の発現部位

着床期(受精後 4.5 日)の管腔上皮に、DP 受容体が COX-2、EP2 受容体や EP4 受容体とともに発現していた。脱落膜化が進む 5.5 日には、DP 受容体は血管側の間質細胞で COX-2 に隣接して発現し、この時、反血管側の間質細胞に EP4 受容体が発現していた。

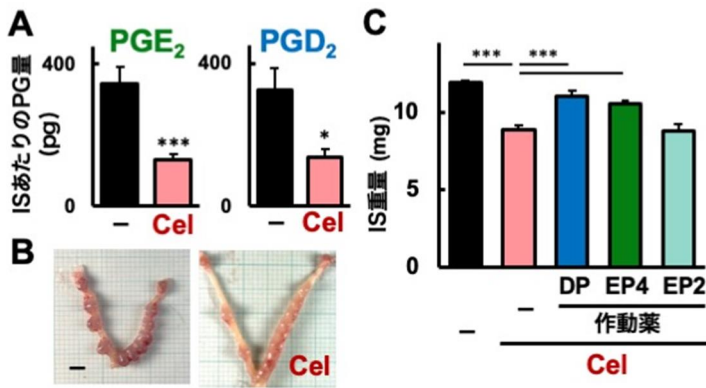


図2.COX-2 阻害による脱落膜化障害は DP または EP4 受容体作動薬で回復する

着床時(4.5 日)に COX-2 阻害剤(Cel)を投与すると、着床部位(IS)の PGE₂、PGD₂ 量は低下し(A)、IS の肥大は減弱した(B)。(C) Cel で低下した IS 重量は、DP 作動薬または EP4 作動薬で回復したが、EP2 作動薬では回復しなかった。

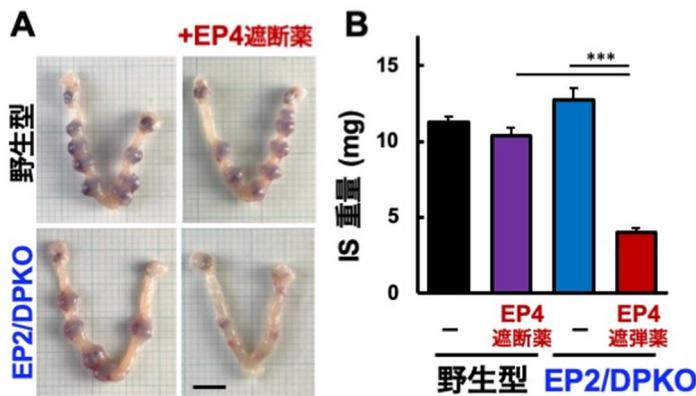


図3.EP2/DP 欠損(KO)マウスに EP4 遮断薬を投与すると脱落膜化は著しく阻害される

野生型、EP2/DPKO マウスに野生型胚を移植した後、4.5 と 5.5 日に EP4 遮断薬を投与し、6.5 日に子宮の様子を調べた。EP2/DPKO に EP4 遮断薬を投与した場合にのみ、IS 肥大は顕著に減弱した(A)、その重量は半分以下にまで低下した(B)。

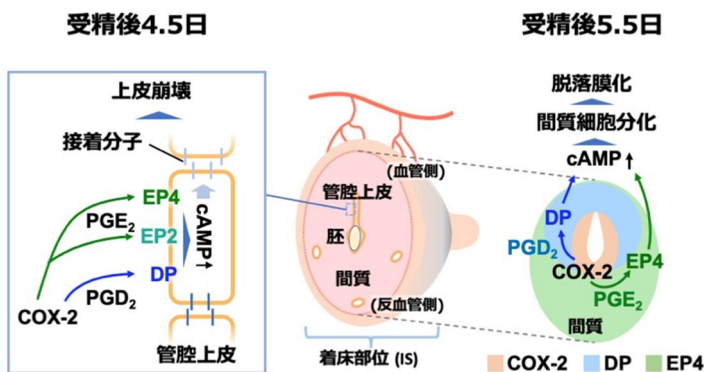


図4.脱落膜化における PGD₂-DP と PGE₂-EP4 経路の役割

(受精後 4.5 日) DP、EP2、EP4 受容体は管腔上皮に発現し、COX-2 により産生される PGD₂、PGE₂ によって上皮崩壊に寄与する。(受精後 5.5 日) DP、EP4 受容体は血管側、反血管側の間質にそれぞれ発現し、COX-2 により産生される PGD₂、PGE₂ によって脱落膜化を引き起こす。

【用語解説】

*1 プロスタグランジン (Prostaglandin: PG)

PGD₂ と PGE₂ は、シクロオキシゲナーゼ(COX)の働きで産生される代表的な生理活性脂質 (図5)であり、前者は睡眠誘導やアレルギー応答、後者は発熱や疼痛、炎症惹起など多彩な生理作用を発揮する。

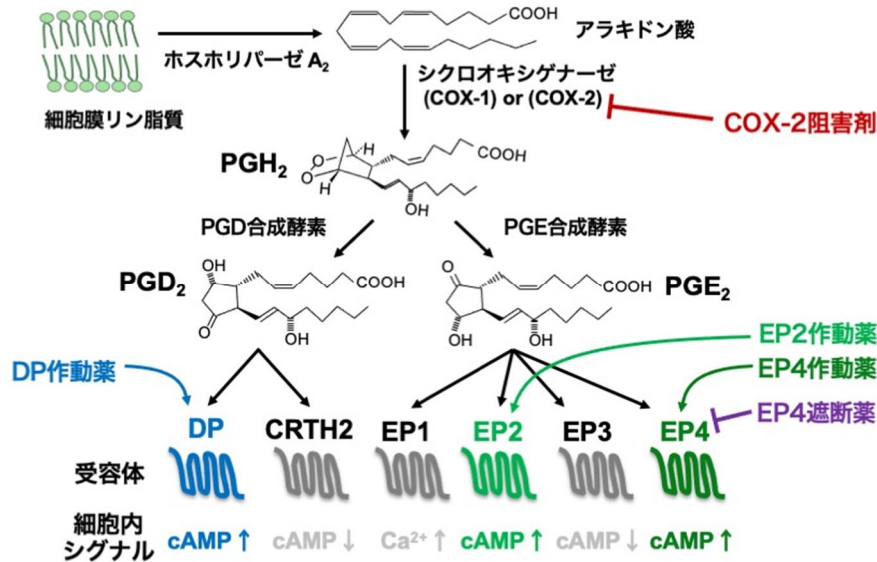


図 5. PGD₂, PGE₂ の産生経路とその受容体

細胞が種々の刺激を受けると、ホスホリパーゼ A₂ により細胞膜リン脂質から脂肪酸の一種アラキドン酸が切り出される。アラキドン酸はシクロオキシゲナーゼ(COX)により PG 前駆体(PGH₂)へと変換され、さらに PGD 合成酵素により PGD₂、PGE 合成酵素により PGE₂ へそれぞれ変換される。PGD₂ と PGE₂ の作用は、それぞれ 2 種類(DP、CRTH2)と 4 種類(EP1～EP4)の受容体を介して発揮されるが、このうち DP、EP2、EP4 は細胞内 cAMP 産生亢進を介して種々の細胞応答を引き起こす。

*2 脱落膜化

子宮は、外側の筋層、内側の管腔上皮、その間を埋める間質で構成されている(図 6)。胚が管腔上皮に接着し、着床が起こると、上皮が崩壊して胚を間質内へ取込むとともに、胚周囲の間質細胞が脱落膜細胞へ分化・増殖して胎盤の基礎を形成し、胚のベッドとして働く。この現象は脱落膜化と呼ばれる。

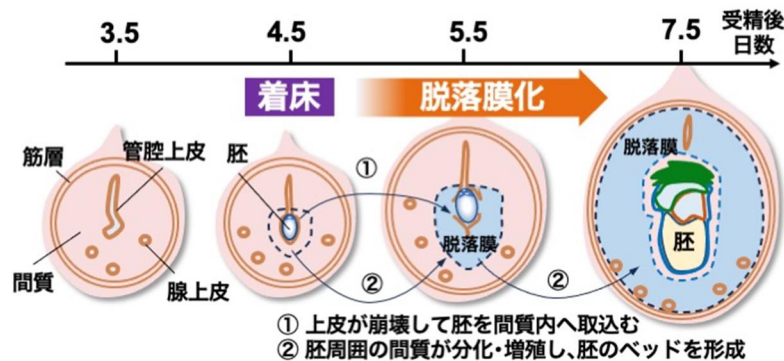


図 6. 子宮の構成細胞と着床・脱落膜化

*3 COX 阻害剤

アスピリンは、最も代表的な非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs)であり、PG 産生の律速酵素である COX(COX-1/2)を不可逆的に阻害し、PG の生合成を阻害することで解熱鎮痛抗炎症作用を発揮する。NSAIDs としては他にインドメタシンやイブプロフェン、ジクロフェナクなど多くの薬物が存在する。本研究では、着床で誘導される COX-2 を選択的に阻害するために、セレコキシブ(Celecoxib, 図 7)を使用した。

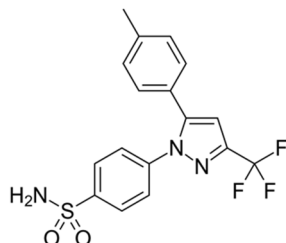


図 7. セレコキシブの化学構造

【研究プロジェクトについて】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(新学術領域研究・基盤研究)の一環として行われました。

【論文情報】

論文名：“Uterine prostaglandin DP receptor induced upon implantation contributes to decidualization together with EP4 receptor”

著者：Risa Sakamoto, Takuji Fujiwara, Yuko Kawano, Shizu Aikawa, Tomoaki Inazumi, On Nakayama, Yukiko Kawasaki-Shirata, Miho Hashimoto-Iwasaki, Toshiko Sugimoto, Soken Tsuchiya, Satohiro Nakao, Toru Takeo, Yasushi Hirota, Yukihiko Sugimoto

掲載誌：**Journal of Lipid Research**

doi:10.1016/j.jlr.2024.100636

URL:[https://www.jlr.org/article/S0022-2275\(24\)00141-X/fulltext](https://www.jlr.org/article/S0022-2275(24)00141-X/fulltext)

【お問合せ先】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)

担当:教授 杉本幸彦

電話:096-371-4357

E-mail:ysugi@kumamoto-u.ac.jp