

Studies on Functional Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors during Implantation and Placentation in Rats

西村, 享平

<https://hdl.handle.net/2324/1441315>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（農学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）



氏 名 : 西村 享平

論文題目 : Studies on Functional Expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors during Implantation and Placentation in Rats
(ラットの着床および胎盤形成における PPARs の発現と機能に関する研究)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPARs) はほとんどの脊椎動物において発現しており、核ホルモン受容体スーパーファミリーに属するリガンド誘導性転写因子である。PPAR α 、 β/δ および γ の3つのアイソタイプが存在し、炭化水素、脂質およびタンパク質などの細胞内代謝と細胞の分化に密接に関与していることが知られている。卵巣、子宮および胎盤などの雌の生殖器系組織における研究が行われており、PPARs が機能的に発現していることが明らかとなっているが、着床期から胎盤形成初期の子宮内膜における PPARs の機能については不明である。本研究では、妊娠初期における PPARs の発現プロファイルを明らかにするとともに、その機能について調べることを目的とした。

第二章では、妊娠 0.5~6.5 日のラット子宮における PPARs の発現をリアルタイム RT-PCR および免疫組織化学的検索により調べた。リアルタイム RT-PCR の結果、PPAR α および PPAR β/δ の発現は妊娠期を通じて変化が認められなかったが、免疫組織化学的検索では着床期である妊娠 4.5~6.5 日にかけて子宮内膜間質細胞に PPAR α および PPAR β/δ タンパクの強い発現が認められた。卵巣除去手術を施した着床遅延ラットを用いた解析では、着床遅延中は PPAR α および PPAR β/δ タンパクの発現は見られず、E2 による着床誘導後に PPAR α タンパクに次いで PPAR β/δ タンパクの発現が認められた。さらに子宮内膜間質細胞の in vitro 脱落膜化誘導系を用いた解析により、脱落膜化誘導後に PPAR α に次いで PPAR β/δ の発現が認められた。これらの結果から、胚の着床により PPAR α の発現が誘導され、次いで脱落膜化の開始により PPAR β/δ の発現が誘導されることが示唆された。PPAR γ は、リアルタイム RT-PCR および免疫組織化学の結果ともに妊娠 0.5 および 1.5 日に強い発現が認められ、妊娠 2.5 日以降は低下した。このことから、PPAR γ は交尾刺激により発現が上昇する事が示唆され、着床前に発現が減少することが示された。

第三章では、着床および脱落膜化時に発現が認められた PPAR α および β/δ について、in vitro 脱落膜化誘導系を用いた機能解析を行った。PPAR α および β/δ のそれぞれのアゴニストまたは siRNA を用い、プロスタグランジン (PG) 産生への影響を ELISA 法によって解析した。その結果、PPAR β/δ アゴニストにより PGE₂ 産生は増加し、PPAR β/δ siRNA により PGE₂ 産生は減少した。リアルタイム RT-PCR によりアラキドン酸から PGH₂ への代謝を制御するシクロオキシゲナーゼ (COX-2) および PGH₂ から PGE₂ への代謝を制御するプロスタグランジン E 合成酵素 (PGES) の発現を調べたところ、PPAR β/δ アゴニストにより COX-2 の発現増加が認められ、PPAR β/δ siRNA により COX-2 および PGES の発現減少が認められた。PPAR α のアゴニストおよび siRNA による PGE₂ 産生への影響は認められず、また PGF_{2 α} 産生への影響は全ての実験区で変動が認められなかった。これらの結果から、脱落膜化における PGE₂ 産生は PPAR β/δ による制御を受けていることが示唆された。

第四章では、前章までの結果から脱落膜化において PPAR β/δ が重要な役割を持つことが明らかになったため、PPAR β/δ アゴニストを妊娠ラットに投与した際の妊娠機能に関わる影響を調べた。

ラットの妊娠 6～17 日に PPAR β/δ アゴニスト 100mg/kg を毎日1回強制経口投与したところ、着床後死亡率の増加、生存胎仔数の減少、胎仔体重の減少、胎盤重量の増加が認められ、胎盤には高頻度で水腫が形成された。次に、妊娠 7～11日の期間に PPAR β/δ アゴニストを単回投与したところ、妊娠 8～11 日の投与で胎盤異常が誘発され、妊娠 10 日目に強い影響が認められた。さらに妊娠 10 日目に PPAR β/δ アゴニスト 275mg/kg を単回投与し、投与後の胎盤の継時的な形態変化を病理組織学的検索により調べたところ、妊娠 15 日目以降の胎盤基底層においてグリコーゲン細胞の細胞溶解を伴う嚢胞性の変性が認められた。以上の結果から、妊娠期における PPAR β/δ アゴニストの投与は胎盤形成および胎子発生・発育に甚大な影響を及ぼすこと、またその影響は初期胎盤形成期に強く、胎盤基底層の変性がその主な要因であることが明らかとなった。

以上の結果から、ラット妊娠初期子宮における PPARs の発現プロファイル、着床および脱落膜化における PPAR β/δ の PGE2 産生制御機構が明らかとなった。また、PPAR β/δ アゴニストの投与は胎盤形成および胎子発生・発育を阻害することが明らかとなった。これらの研究成果は、着床・胎盤形成機構解明の一助になり、ヒトおよび動物における妊娠障害の改善に貢献すると考えられる。