

着床促進薬とそのスクリーニング系について

関西医科大学 医学部 病理学科

講師 松浦 徹

2024年1月16日

従来技術とその問題点

既に実用化されている胚の着床に働きかける薬剤は、母体の子宮の状態を改善させることで着床効率を高める効果を持つが、

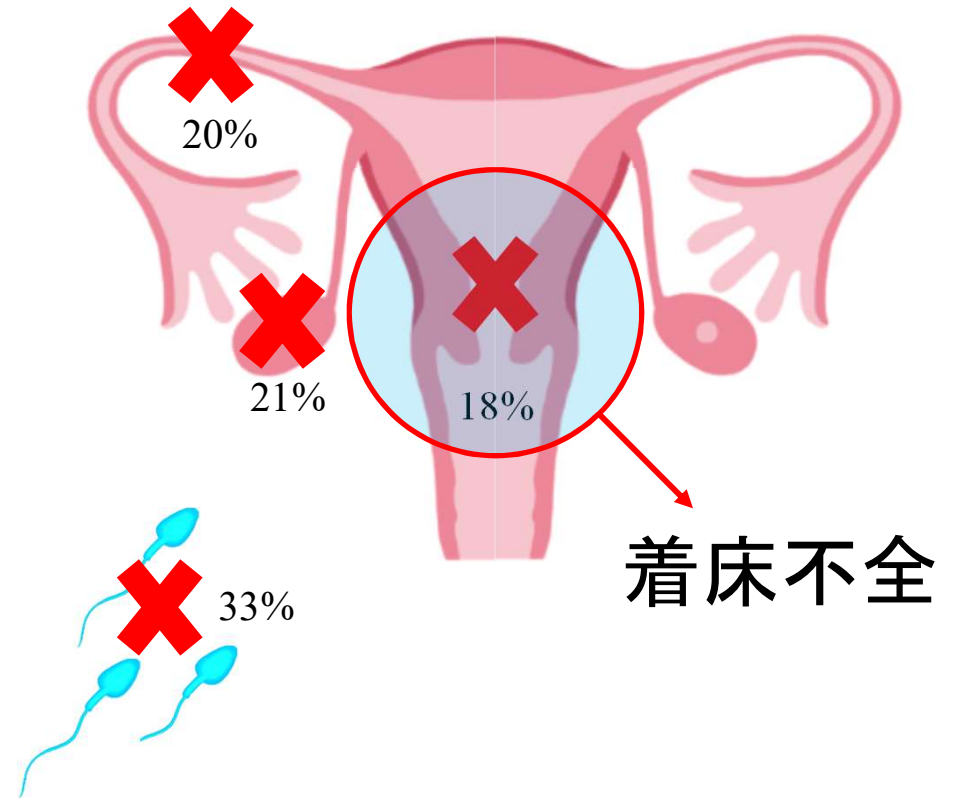
- ・ 着床現象に直接関与するわけではない
- ・ ホルモン剤などの従来技術には反応しない着床不全患者が存在する

等の問題があり、新しい治療薬の必要性が存在する。

不妊の原因

1. 女性不妊:

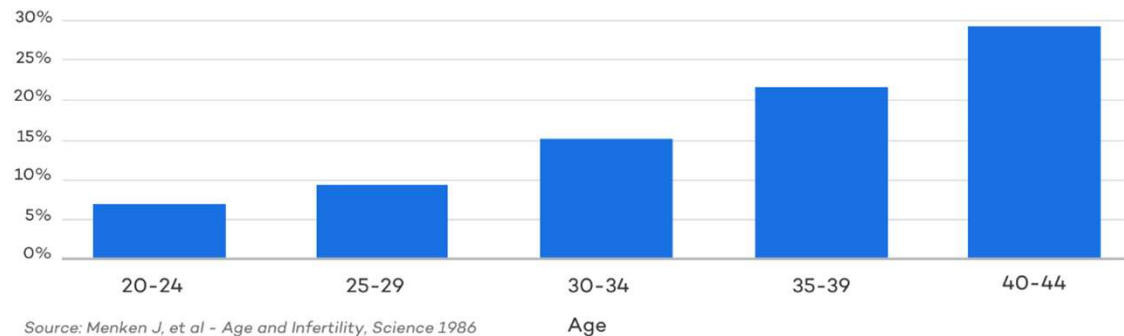
- ・輸卵管: 20%
- ・卵巣: 21%
- ・子宮内膜, 子宮頸部: 18%
- ・免疫: 5%
- ・その他: 4%



2. 男性不妊: 33%

不妊と女性年齢

Odds of a Infertility by Female Age



不妊治療

1. 配偶子への治療

- ・タイミング治療
- ・排卵誘発
- ・人工授精
- ・体外受精
- ・顕微授精

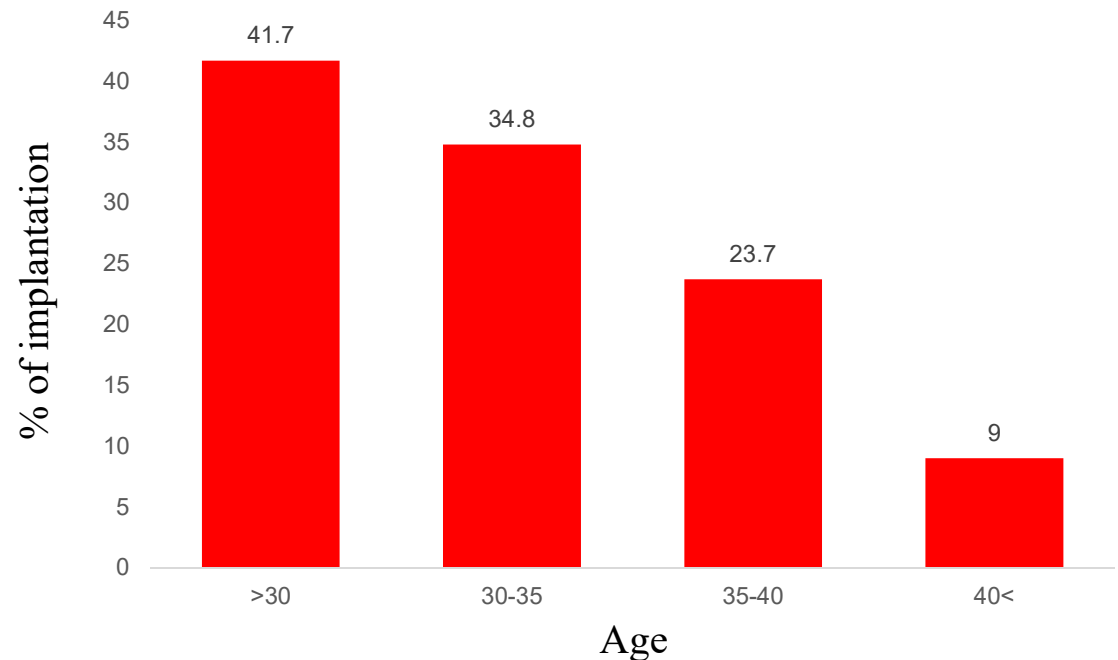
2. 子宮内膜への治療

- ・ホルモン療法



着床自身に働きかける
治療法は存在しない

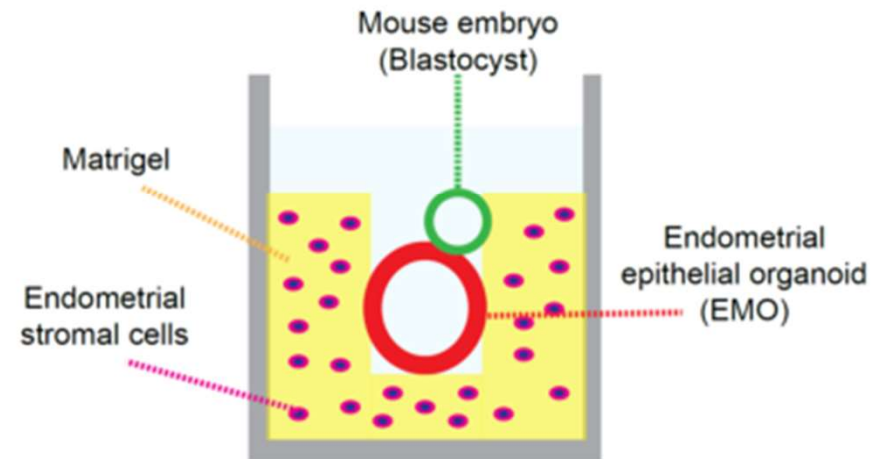
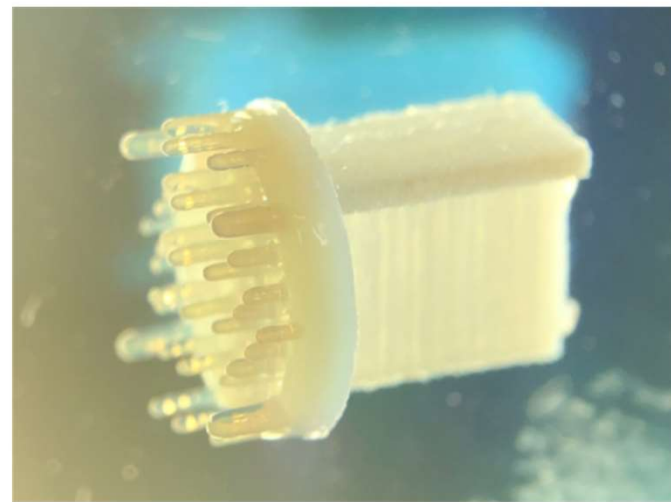
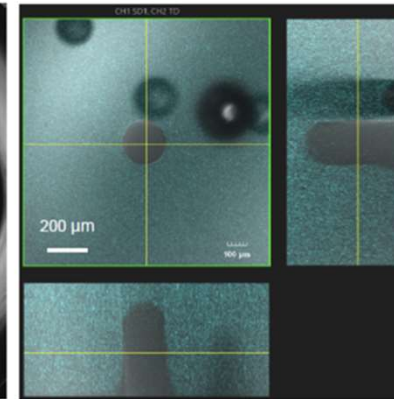
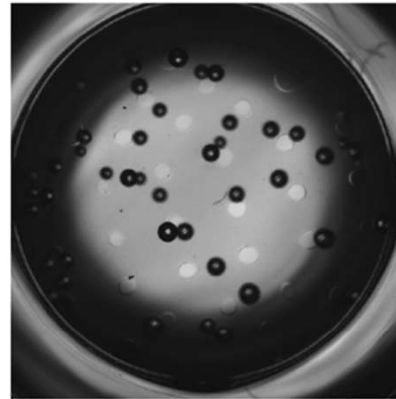
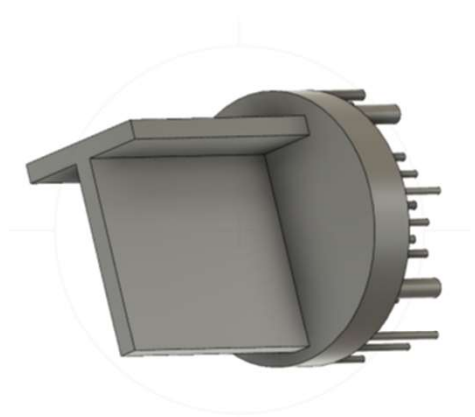
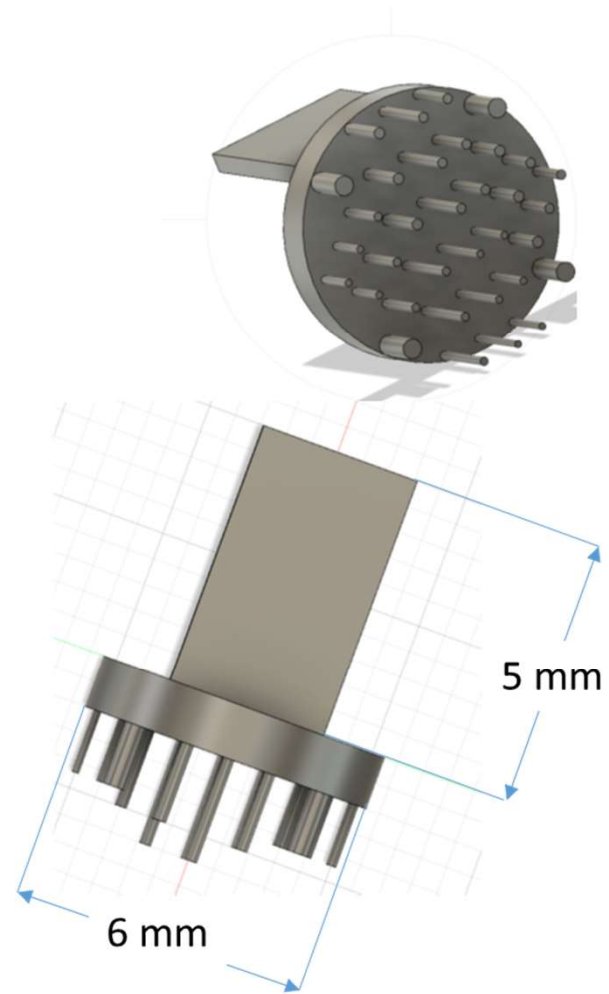
移植胚の着床率と女性年齢



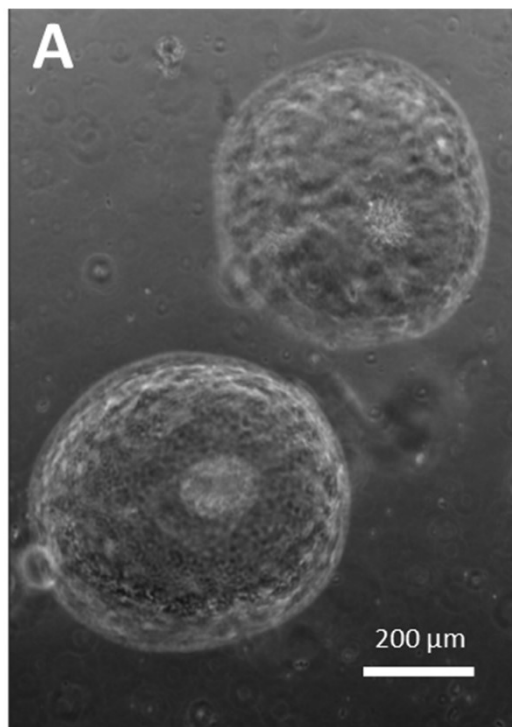
家畜への応用可能性

1. 和牛: 和牛では人工授精が行われることが一般的で、雄牛精子や人工授精のプロセスに多くのコストがかかることから、着床効率を高めることは、畜産家の負担を減らすことにつながる。
2. 競走馬: 日本でも最も高価な場合交配一回で2000万円程度のコストがかかり、世界で最も高価な牡馬の精液は1ガロンで5億円の価値がある。交配の成功率を高めることでコスト減につながる。

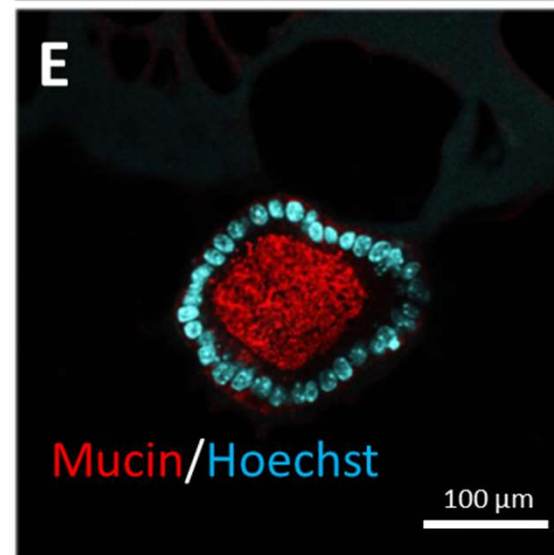
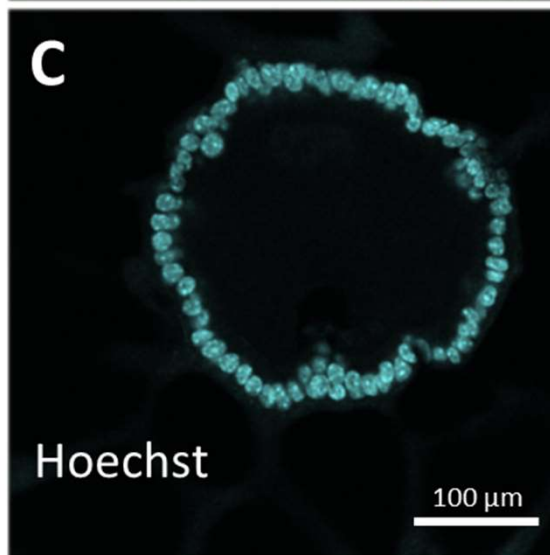
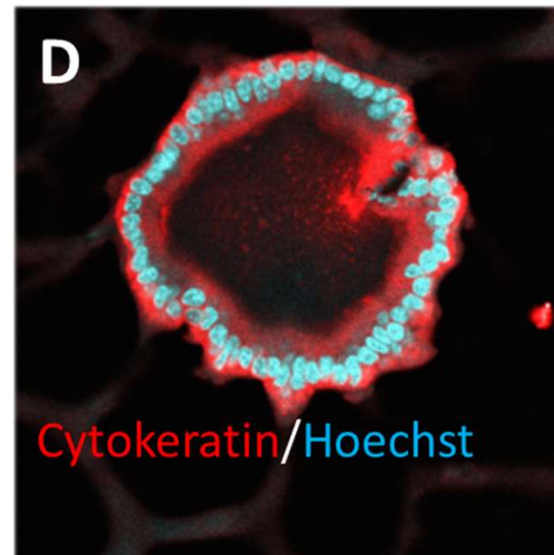
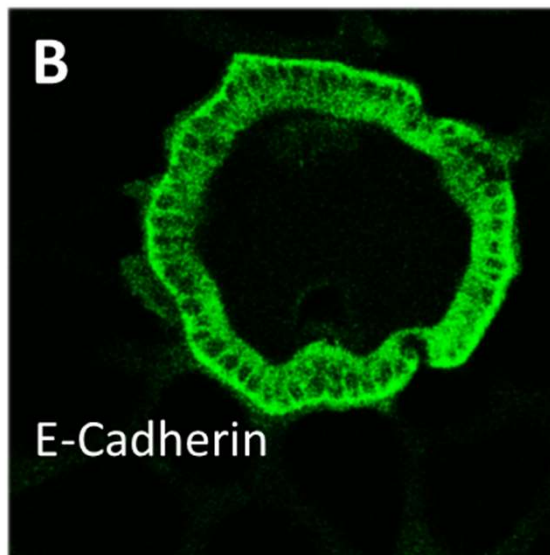
人工子宮: IVIM (In vitro implantation)



人工子宮: IVIM (In vitro implantation)

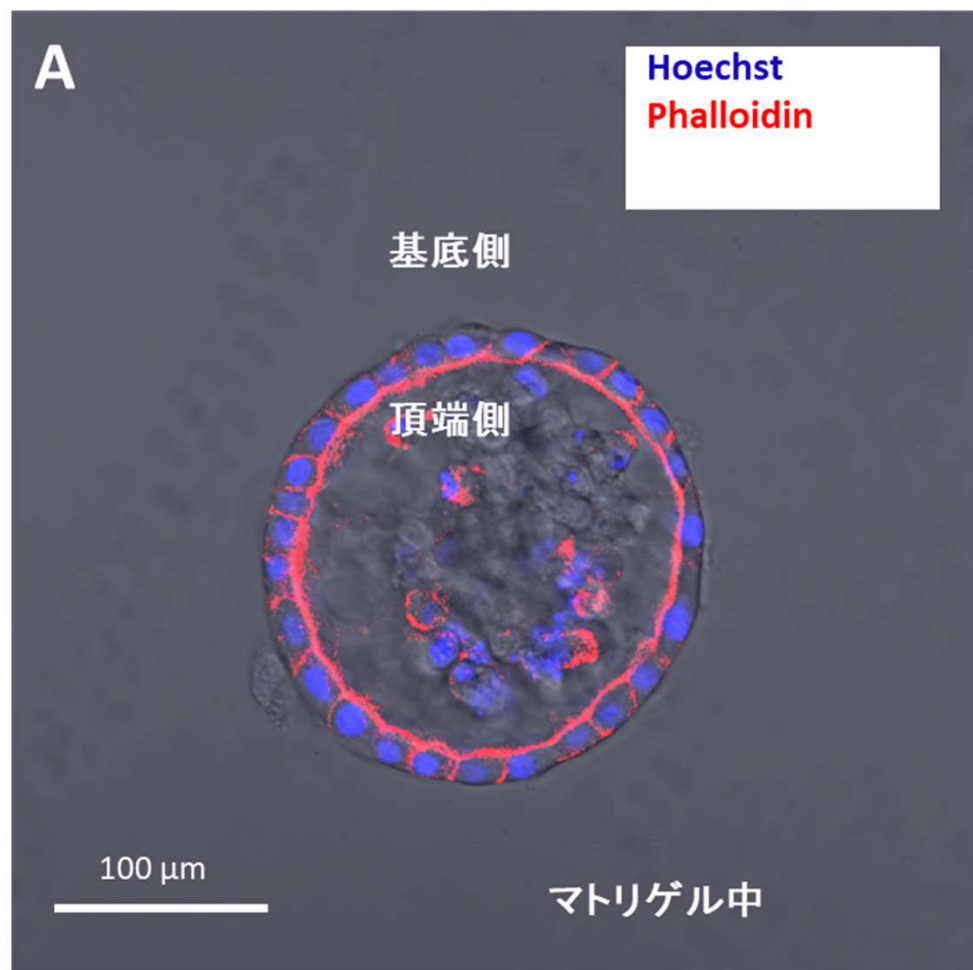


子宮内膜上皮
オルガノイド

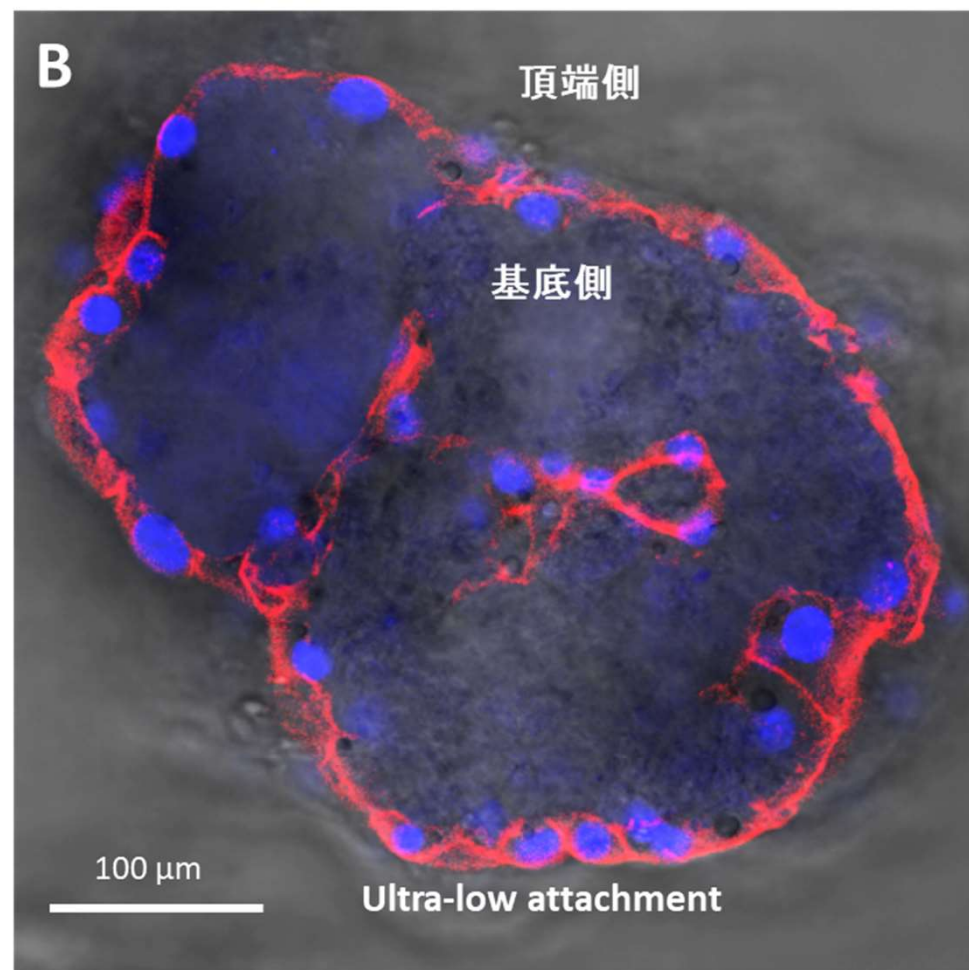


人工子宮: IVIM (In vitro implantation)

子宮上皮オルガノイドの極性制御



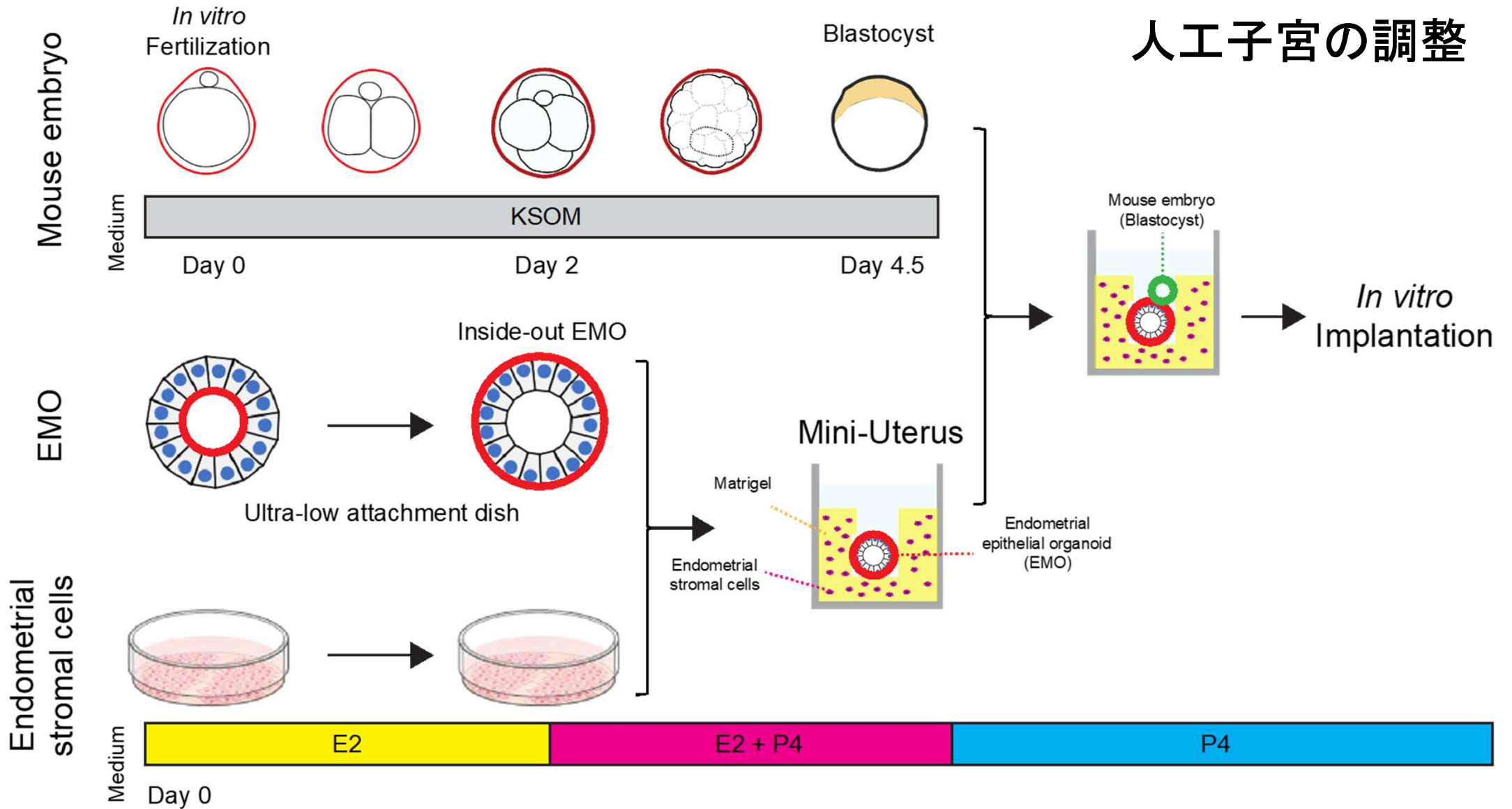
通常のオルガノイド



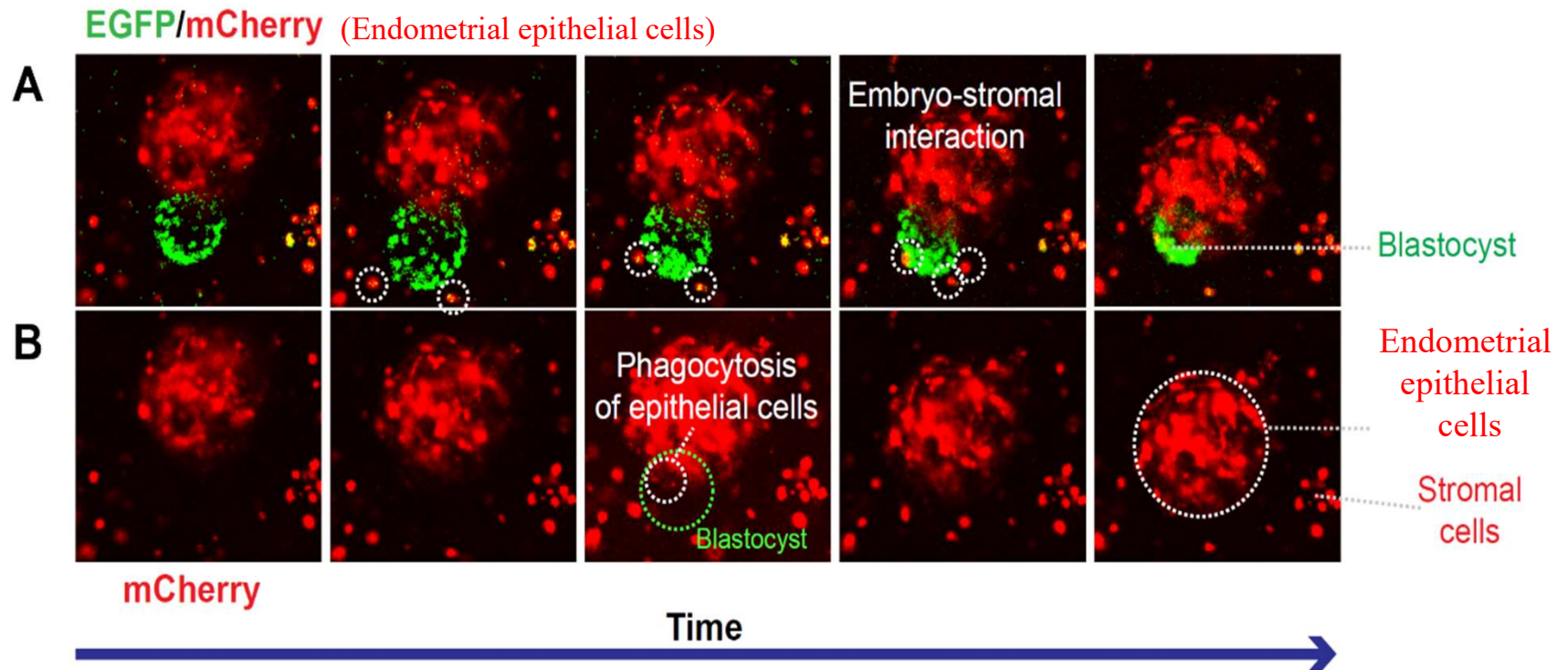
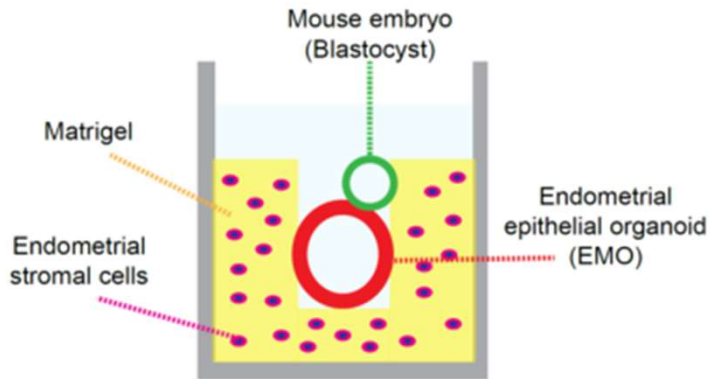
Inside-outオルガノイド

人工子宮: IVIM (In vitro implantation)

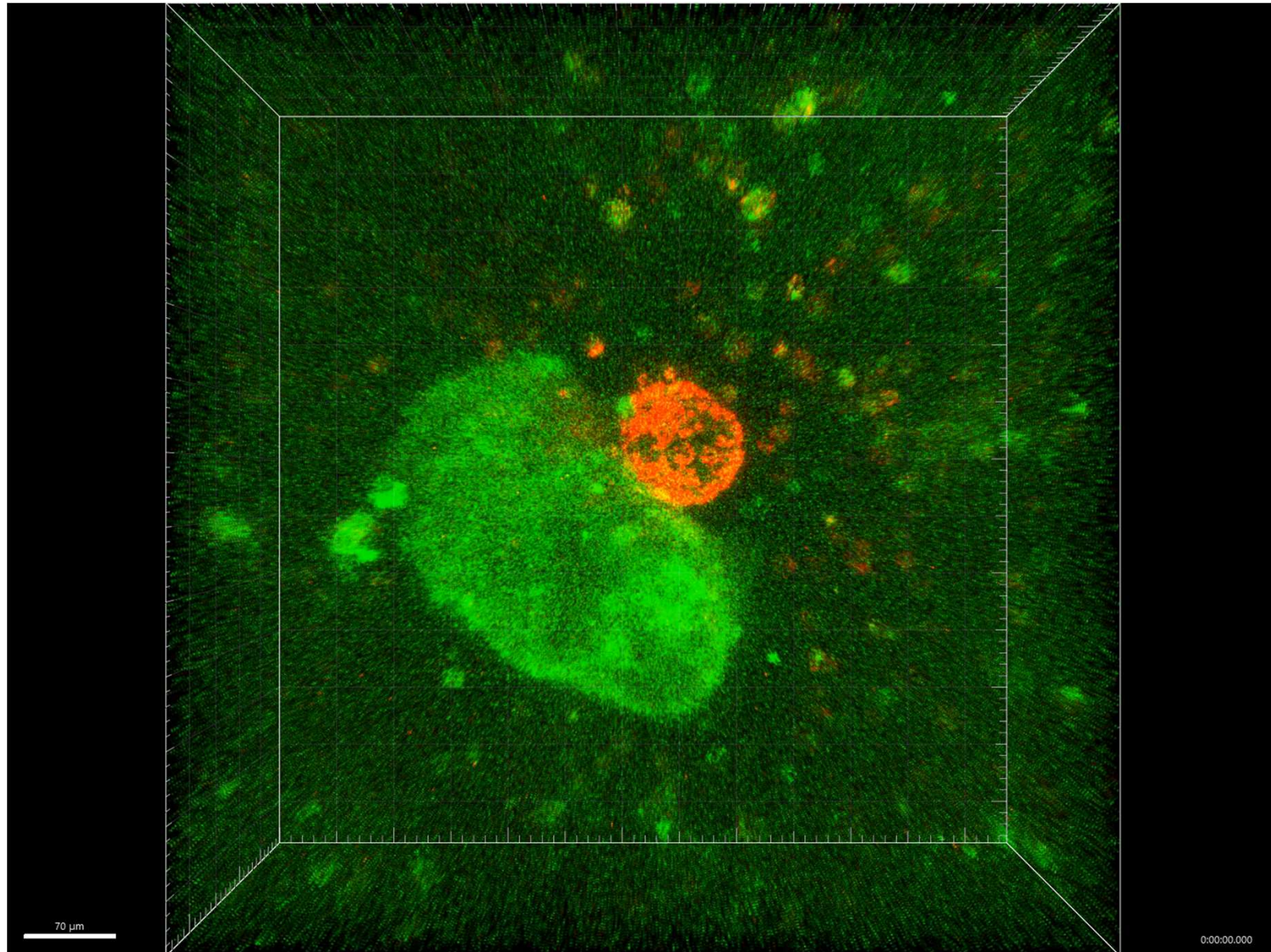
人工子宮の調整



人工子宮: IVIM (In vitro implantation)

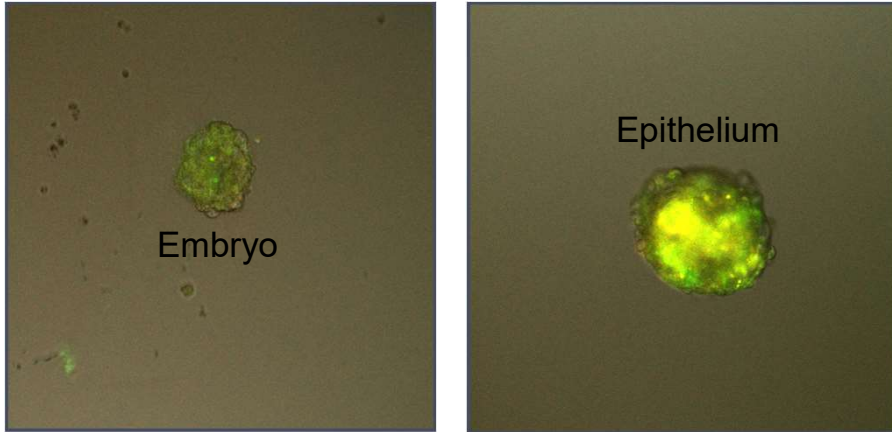


人工子宮: IVIM (In vitro implantation)

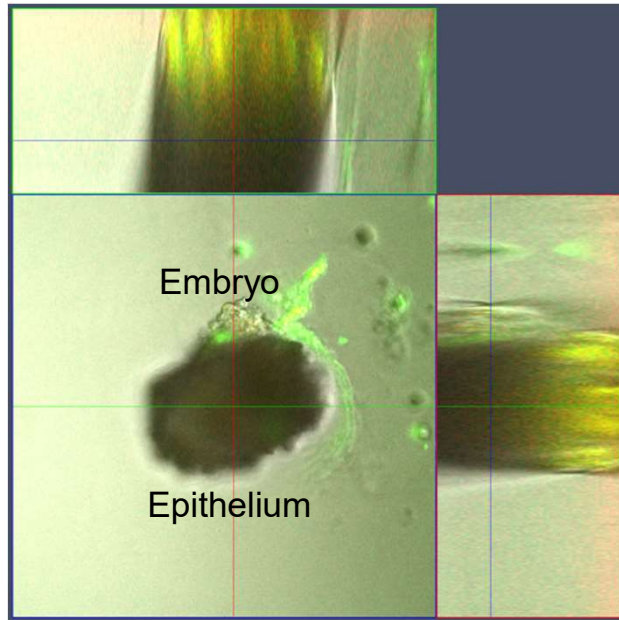


IVIMによって子宮オルガノイドと胚の融合が起こる

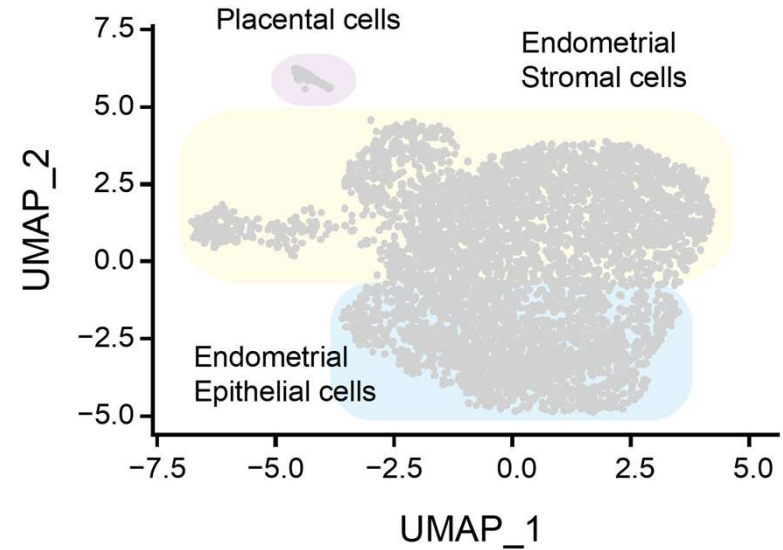
Unsuccessful IVIM



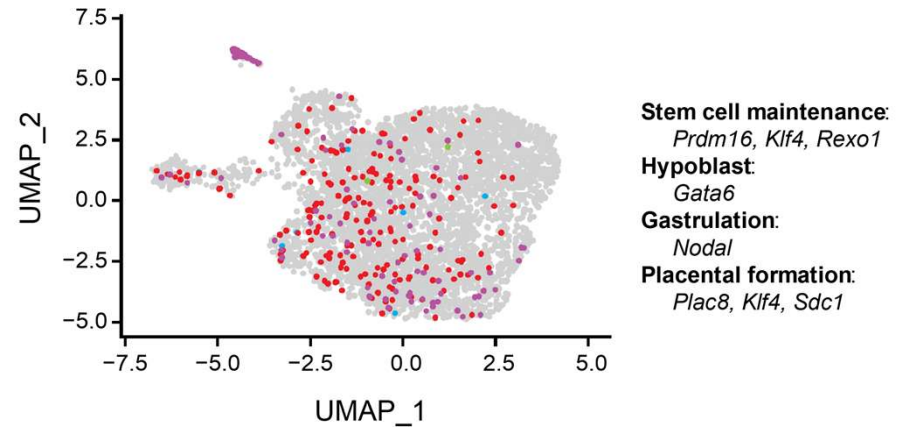
Successful IVIM



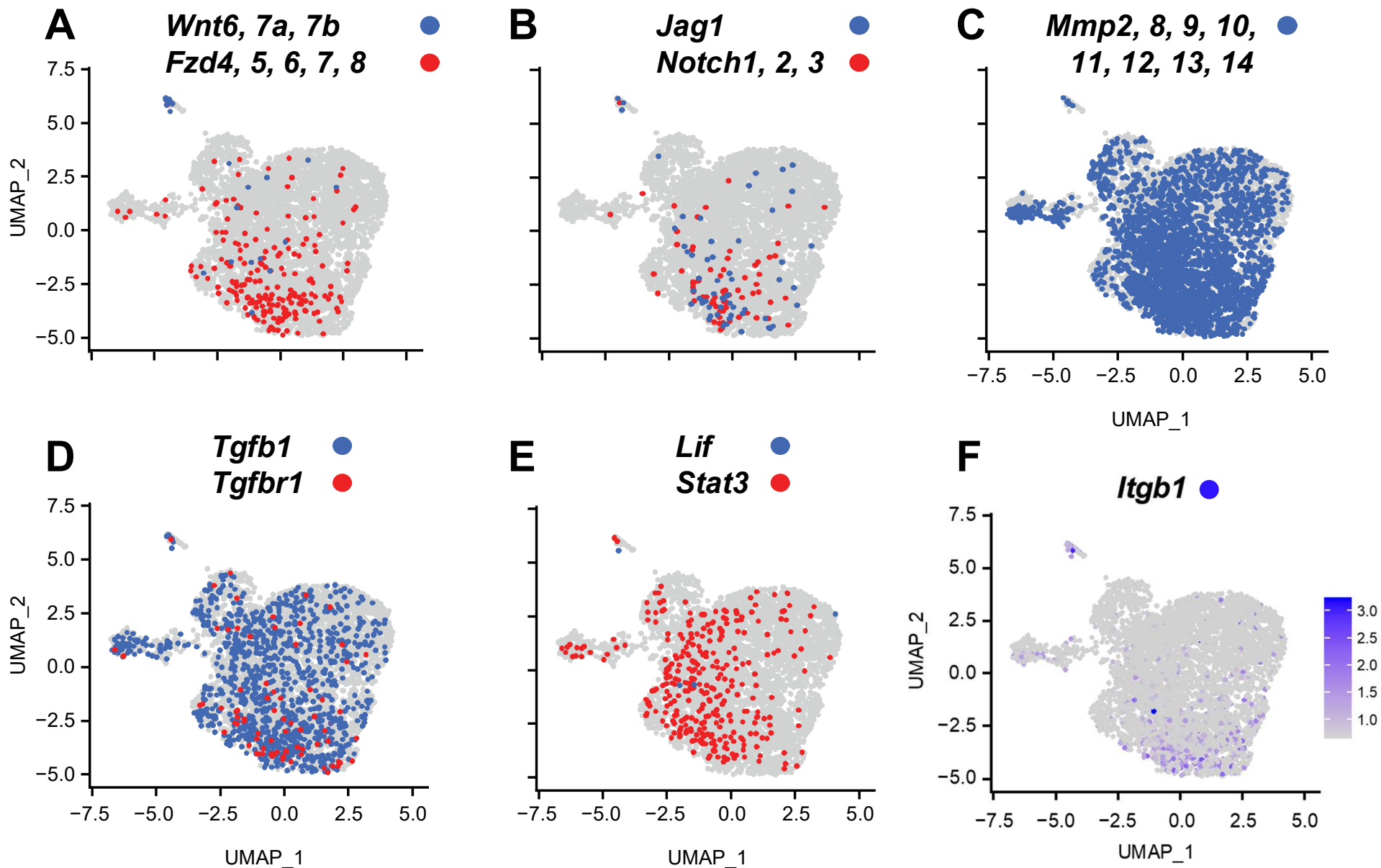
Single cell RNA seq analysis



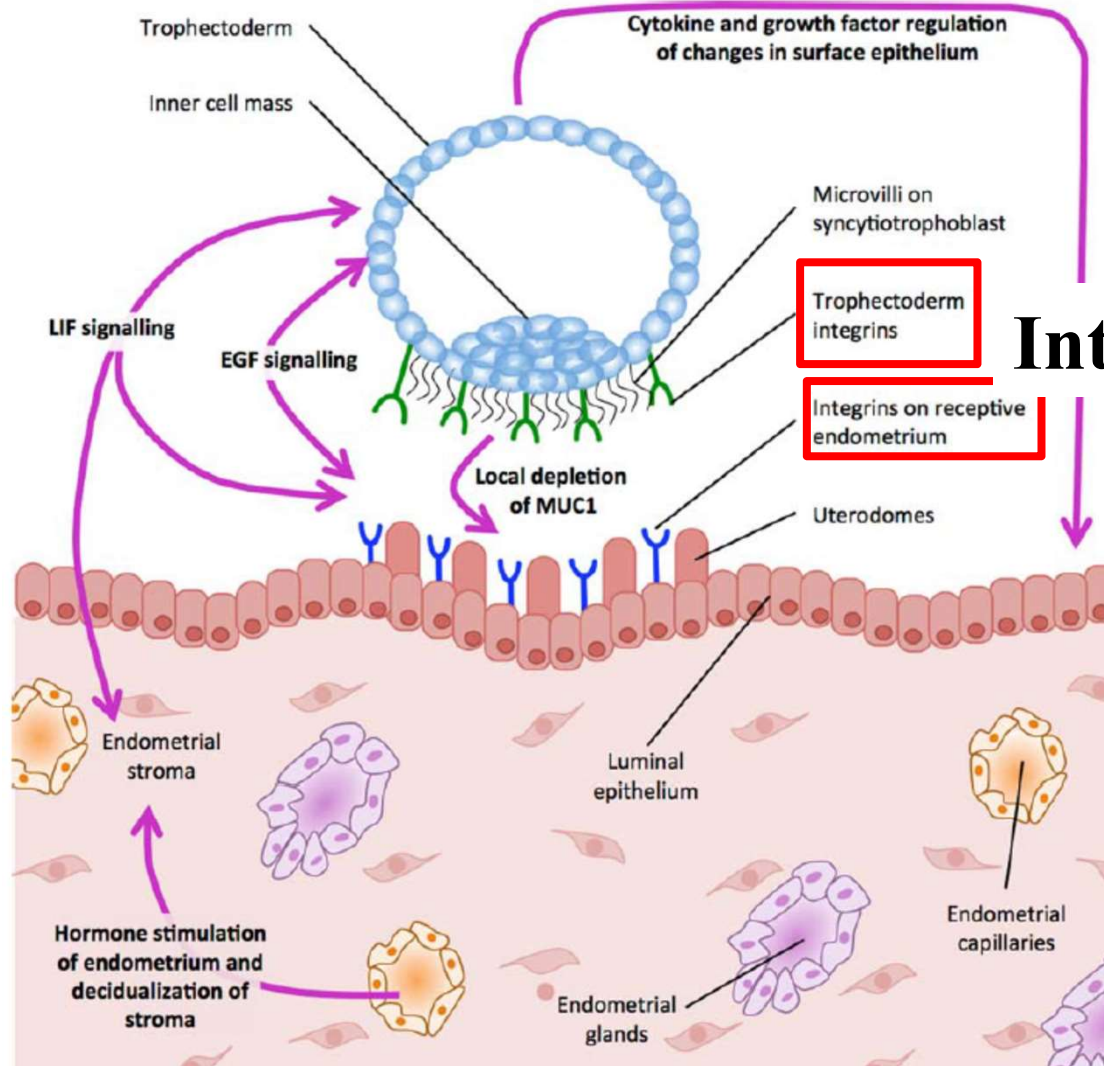
Cells expressing embryo development relating genes



IVIMでの着床関連遺伝子発現



着床に働く分子



Integrins

: 反復着床不全症では
Integrin発現が低下している。
(Moustafa, 2020, *F1000 research*)

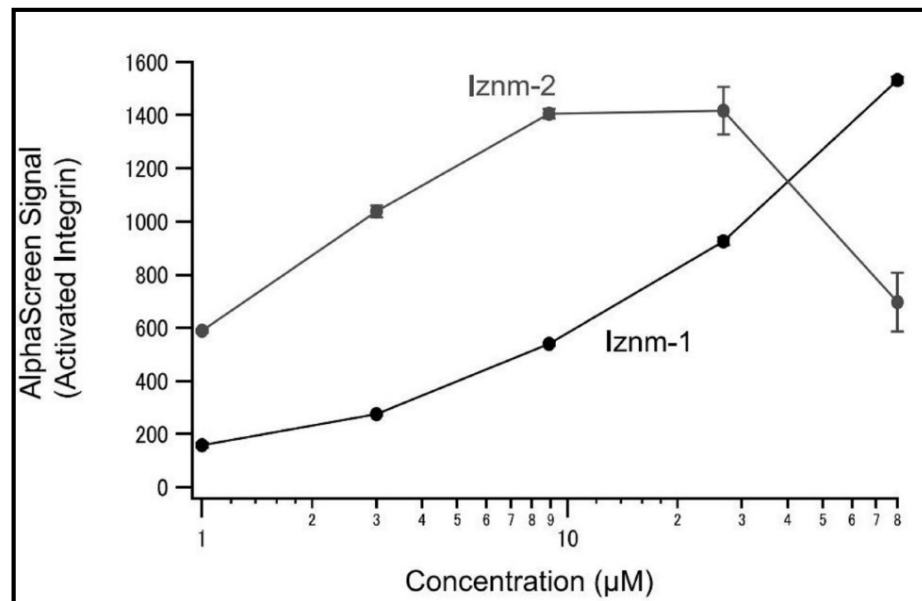
着床促進ペプチドIznm-2

◆ 胚の着床率を向上させることができるインテグリン活性化剤である以下の配列を有するペプチドを発明

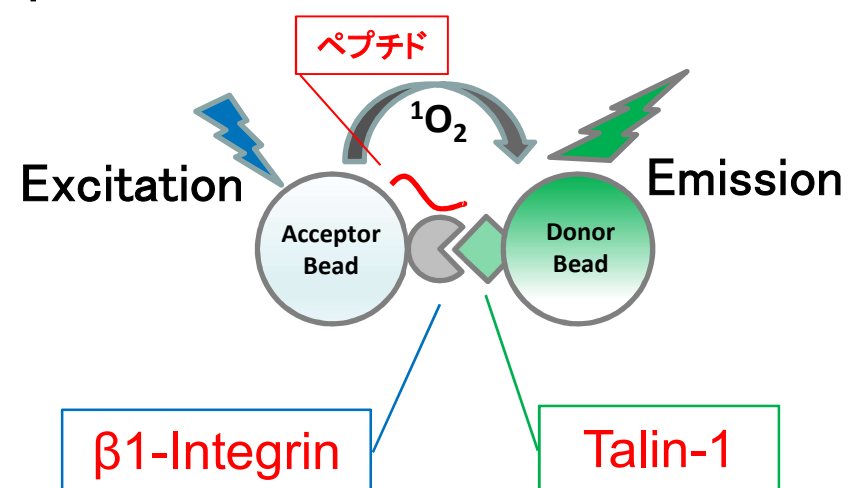
- Myr-KFEEER**M**RCKWMT (Iznm-1)
- Myr-KFEEER**S**RCKWMT (Iznm-2)
- これらのペプチドの1～3個のアミノ酸が欠失、置換及び／若しくは付加された配列で、膜透過性分子としてミリスチン酸が付加されていてもよい。

➤ ペプチド Iznm-2及びIznm-1は、インテグリンを活性化する

【図6】

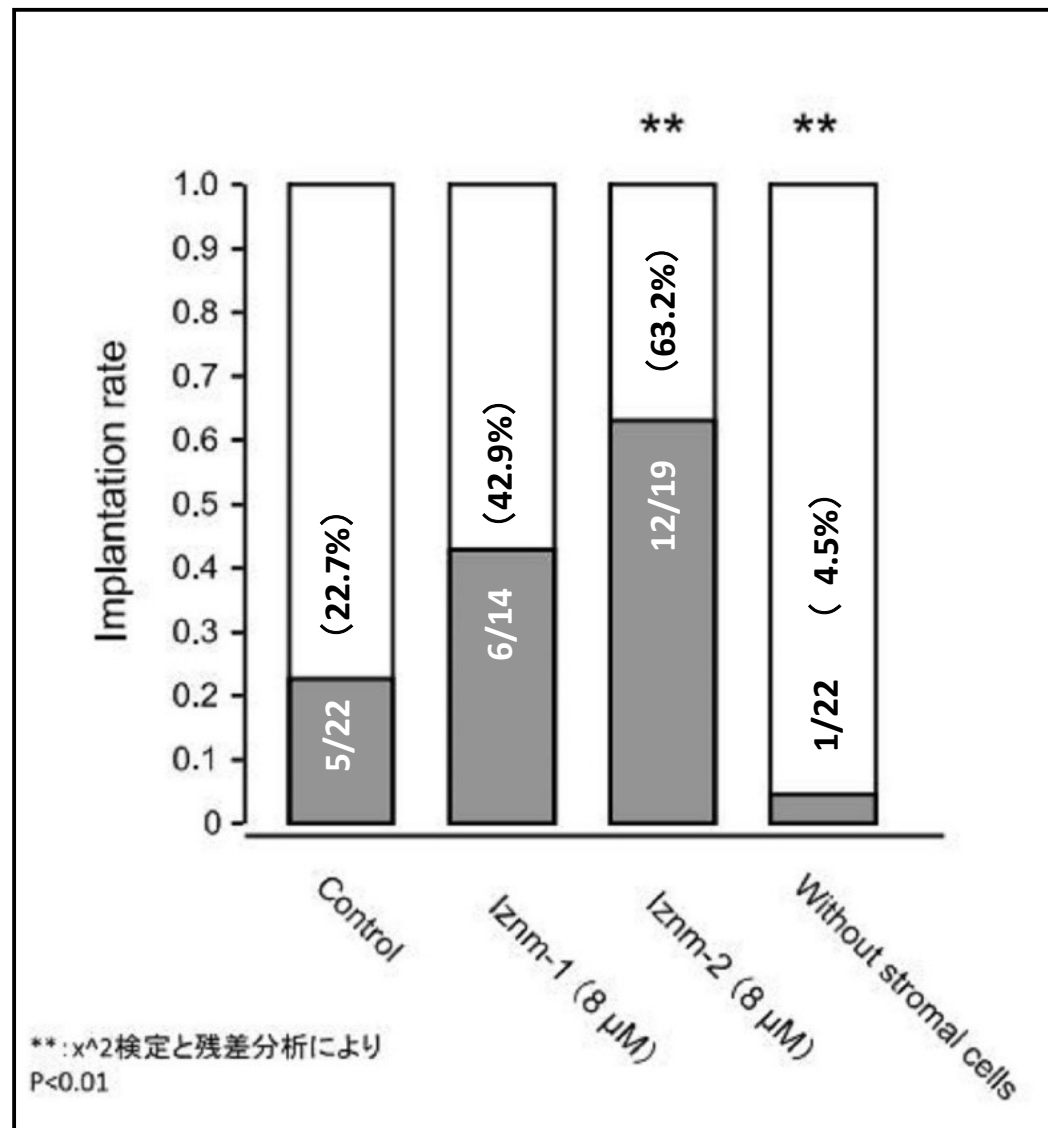
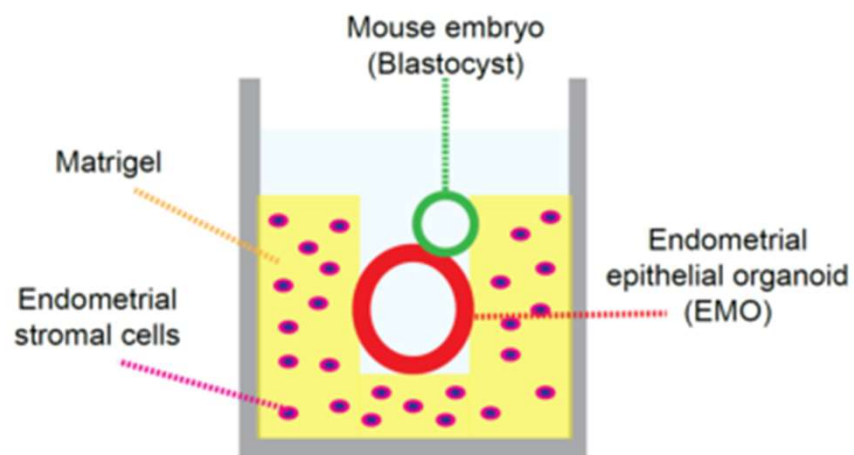


AlphaScreenの原理

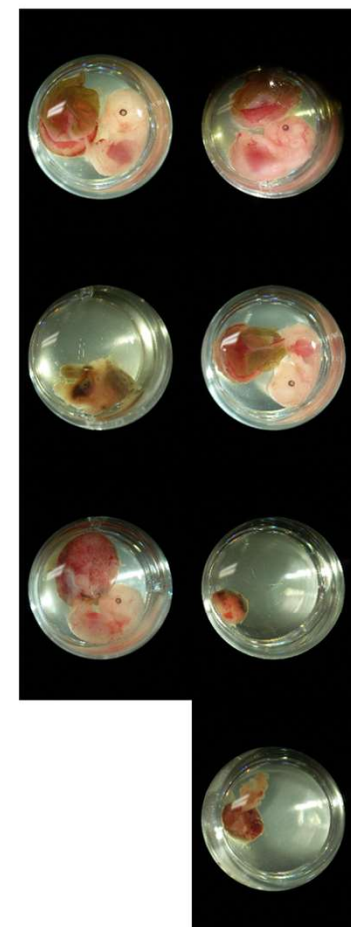
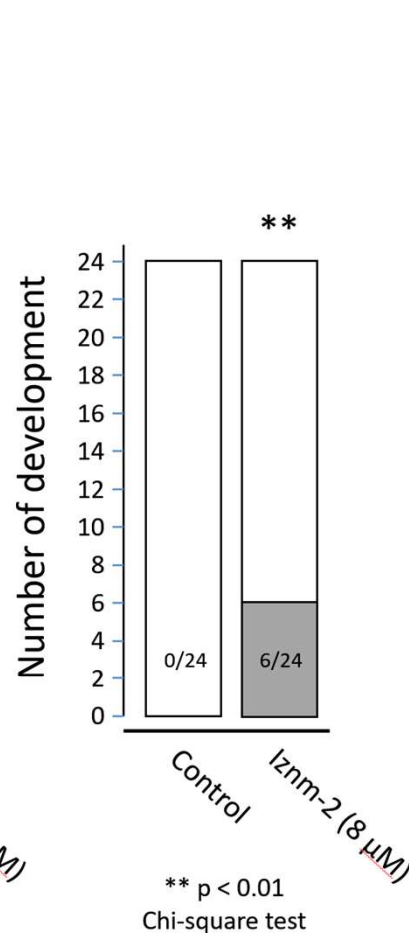
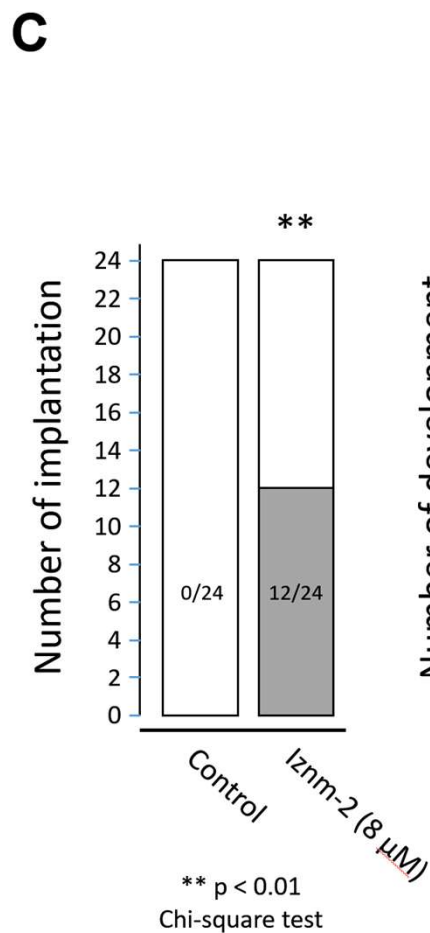
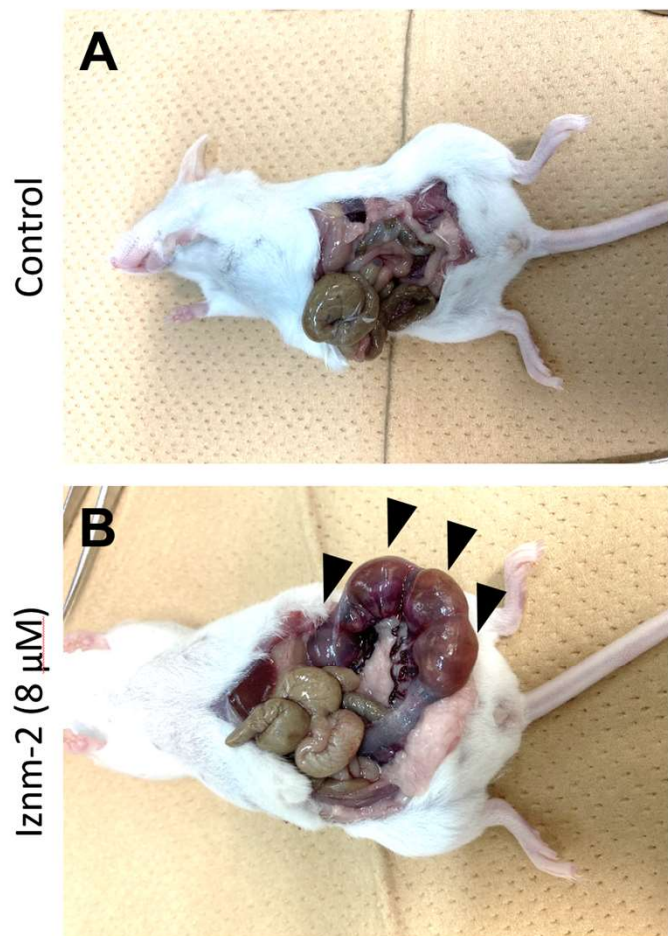


Iznm-2のIVIMでの効果

■ Successful IVIM
□ Unsuccessful IVIM



Iznm2の効果をマウスの着床において確認する実験

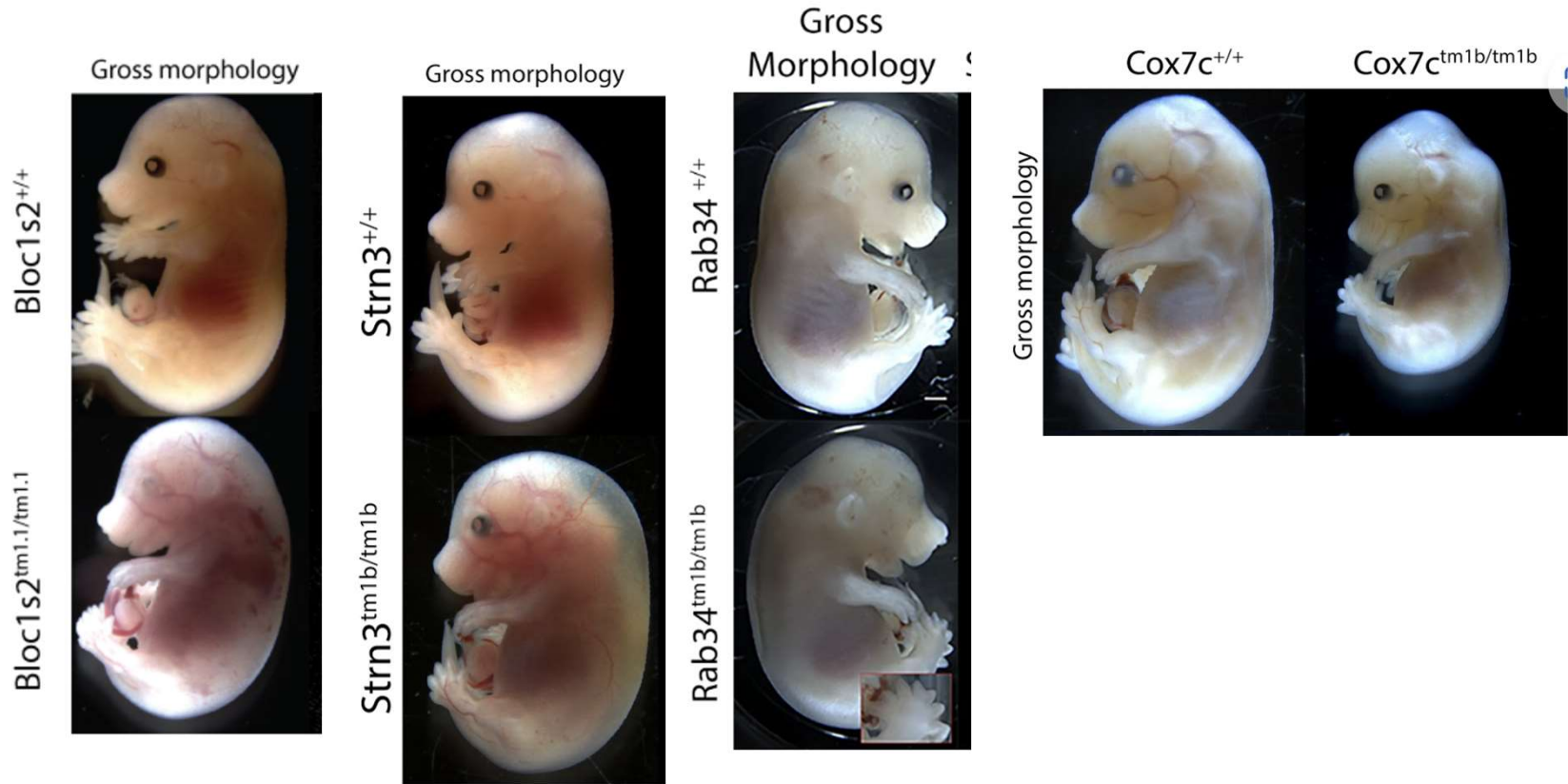


Iznm2の発生に対する影響



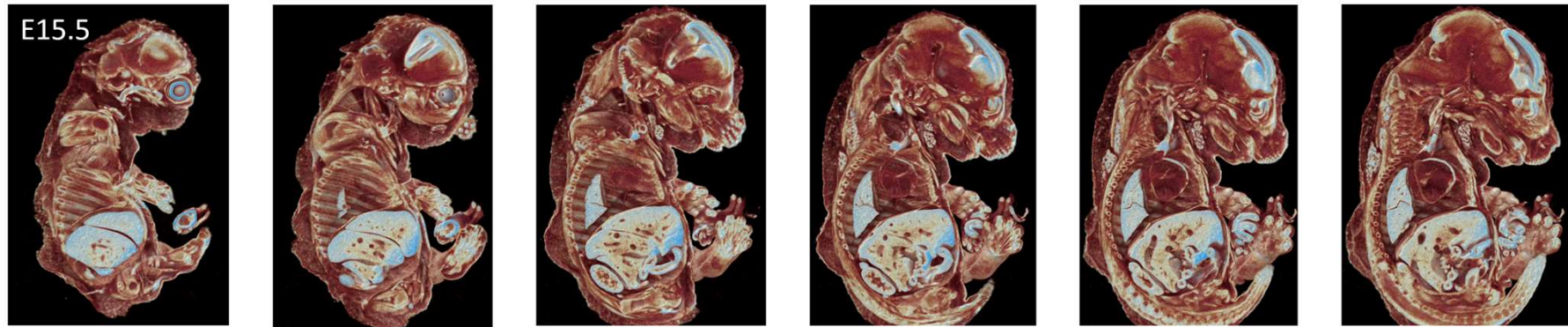
Iznm-2 (E15.5)

本ペプチド

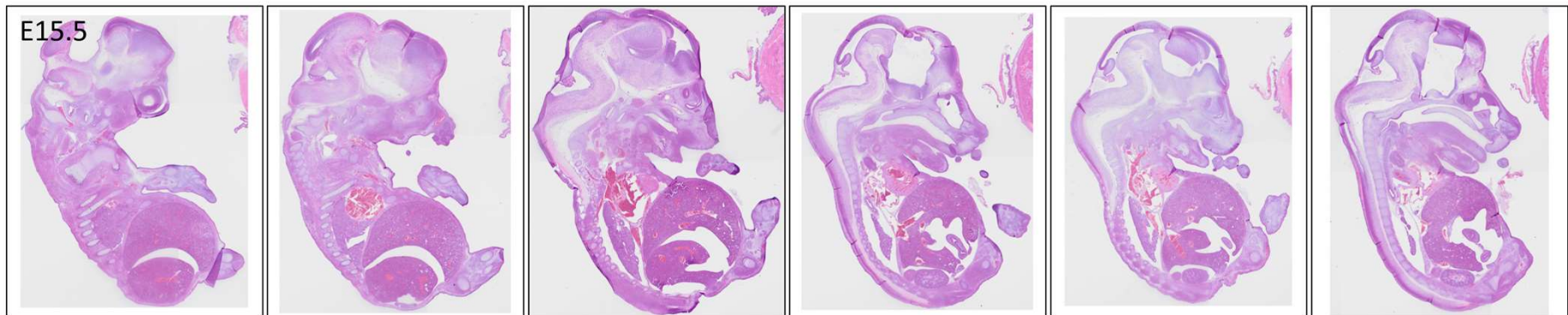


その他WTとミュタントマウス(E15.5)

Iznm2の発生に対する影響



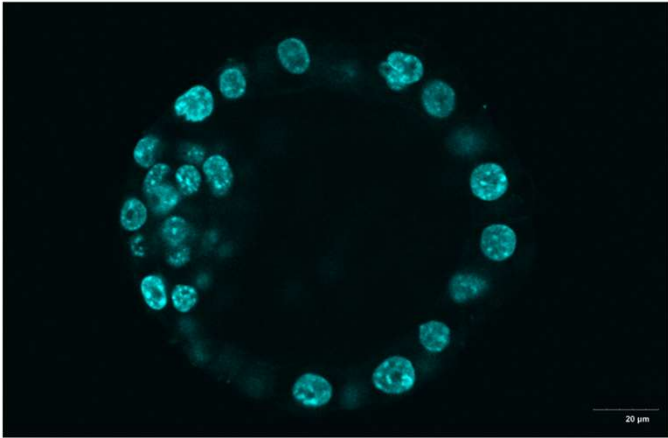
Astanina, 2023, BioProtoc



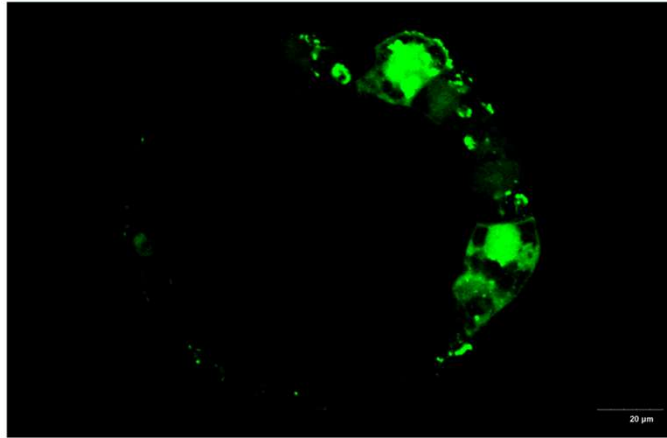
Iznm-2 (8 μ M)

Iznm2の胚の中での局在

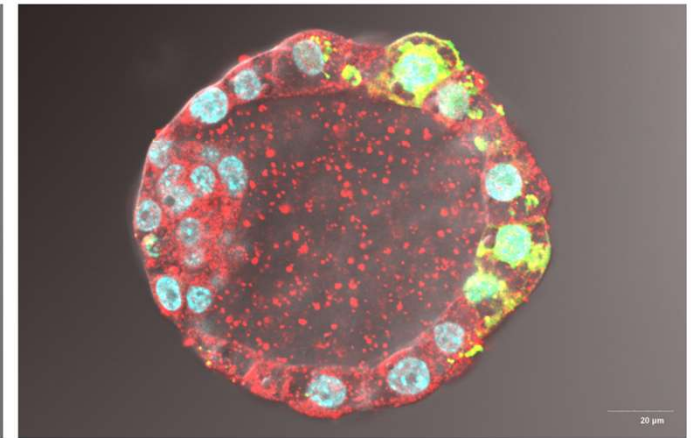
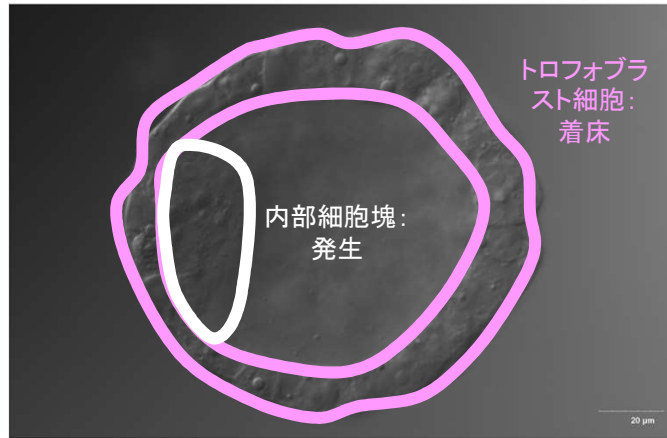
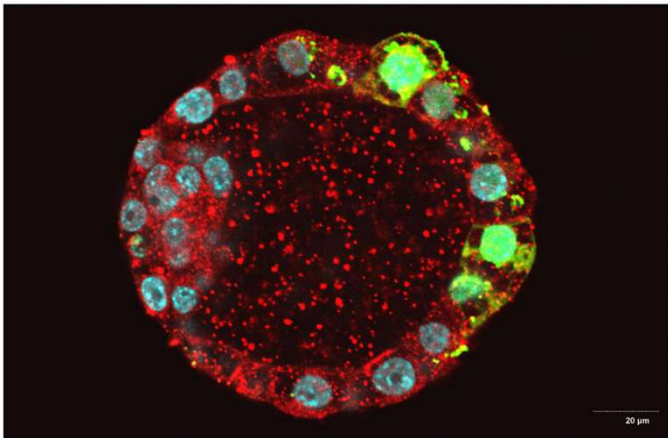
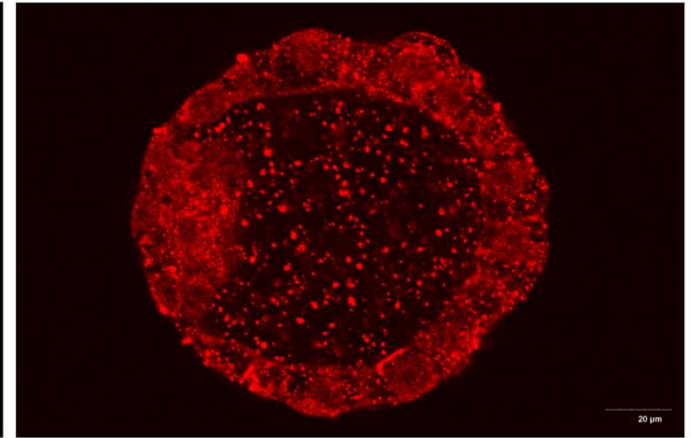
Hoechst



Iznm2-FITC



ITGB3



新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術と異なり、着床に働く分子であるインテグリンに直接作用する薬剤である。
- 従来は子宮内膜の問題に合わせた薬剤選択の必要があるが、着床現象自身に働きかけるので、様々な着床問題の多くに適用可能。
- 加えてターゲットが異なるので、本技術の適用と従来技術は協調的に働くことが期待される。

想定される用途

- 本技術の特徴を生かすには、着床不全患者に対しての人工（顕微）授精胚の子宮内移植時に同時に子宮内投与することで妊娠成立に至る効率を向上させると考えられる。
- 上記以外に、和牛や競走馬などの家畜に対して人工授精胚の着床率向上、交配時の妊娠率向上に用いることが考えられる。
- また、確立されたスクリーニング系はその他の着床関連薬の開発に使用することができる。

実用化に向けた課題

- 現在、マウスでの人工授精胚子宮内移植の着床向上まで開発済み。しかし、胚発生への安全性への研究が不十分である。
- 今後、安全性について実験データを取得し、人の患者治療に適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、薬剤適用を局所投与以外まで向上できるよう技術を確立する可能性もあり。

企業への期待

- 胚発生への安全性については、生まれた仔マウスの解析によって解決できる。
- 生殖関連薬剤の研究開発に携わる企業との共同研究を希望。
- また、生殖医療技術を開発中の企業、生殖分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 着床促進薬とそのスクリーニング系
- 出願番号 : 特願2022-183639
- 出願人 : 関西医科大学
- 発明者 : 松浦 徹、池田幸樹、吉田真子

お問い合わせ先

関西医科大学

産学知財統括室

TEL 072-804-0101

FAX 072-804-2686

e-mail sangaku@Hirakata.kmu.ac.jp