

「胎盤特異的な概日リズム欠如が胎盤機能に与える影響を解明する」

武下 愛 (近畿大学・医学部・解剖学)

地球上に存在するほとんどの生命体は、時計遺伝子が司る体内時計によって概日リズムとよばれる約 24 時間周期の生命活動を営んでいる。哺乳類では、体内時計の中樞は視交叉上核 (SCN) に存在する。SCN での時計遺伝子の発現は、おもに光刺激によって調節されており、その増減に伴う種々の液性因子や神経連絡を介して末梢組織の体内時計、つまり末梢での時計遺伝子の発現が制御されている。時計遺伝子の発現リズムは行動リズムだけでなく、細胞分裂や増殖にも影響を与える。近年、概日リズムの破綻はさまざまな生体现象の異常や疾病につながるということが明らかとなってきた。交代制勤務などによる体内時計の乱れは、肥満などの生活習慣病や心臓疾患、さらには癌などのリスクが高まることが知られている。妊娠についても例外ではない。環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」の一環として行われた名古屋市立大学の調査では、妊娠中に長時間労働や夜勤をしている女性では、母子ともに健康リスク (妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延等) が上昇するという結果が報告されている。また、時計遺伝子の胎盤内発現や一塩基多型が習慣性流産と関連があることを示すデータが報告されており、概日リズムの乱れが母子の健康に大いに影響を与えることは想像に難くない。特にヒトをはじめとする哺乳類は胎生という繁殖様式を取っており、胎児は母体の生活様式に巻き込まれた状態で発育する。しかし、哺乳類の妊娠に欠くことのできない胎盤と概日リズムに関する研究は進んでいない。

本研究では、胎盤における概日リズムの乱れが胎盤機能を低下させるのではないかと考え、胎盤特異的時計遺伝子欠損マウスを作製し、胎盤局所での概日リズム欠如が胎盤形成やその機能に与える影響を明らかにすることを目的とする。遺伝子改変の手法は、透明体除去後の胚盤胞期胚にレンチウイルスベクターを感染させる方法を用いる。胎盤は胎児由来細胞が子宮内膜へ浸潤し、分化・増殖していくことで形成されるが、胎盤を形成する胎児由来の栄養膜細胞はいくつかのサブタイプに分かれる。レンチウイルスベクターを用いることで胎盤を形成する全ての胎児由来細胞に外来遺伝子が導入できる。時計遺伝子の全身性ホモ欠損マウスはホルモン分泌異常や種々の要因により妊娠が困難で胎盤の解析には不向きであるが、この手法により時計遺伝子が欠損した胎盤を得ることが出来る。作製したマウスを解析することで、胎盤の機能的変化や胎児発育への影響を明らかにする。概日リズムという生命体において普遍的な事象と、哺乳類特異的で、且つ短期間に大きく発達を遂げる胎盤という組織の関連性は、本研究で用いる齧歯類だけでなく、ヒトや家畜動物など哺乳類全般の臨床および繁殖生理への応用が期待できるだろう。