

〈8〉胎盤由来因子による妊娠時母体エネルギー代謝および胎児発育制御機構の解析

由良 茂夫

京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

正常な胎児発育のためには胎盤は胎児の発育に応じて急速に発育し、機能的に成熟する必要がある。さらに、母体のエネルギー代謝は胎児発育にとって有利な環境へと大きく変動する。妊娠中毒症や妊娠糖尿病などの妊娠合併症では、胎盤の低形成あるいは過形成と胎盤機能異常がしばしば認められ、また、母体のエネルギー代謝も大きく障害されている。本研究では、種々の異常妊娠における新たな母児管理法を開発するための基礎的検討として、種々の胎盤由来生理活性因子に着目し、妊娠時の胎盤形成、胎盤機能および母体のエネルギー代謝との関連について検討を行った。

1) 妊娠時のレプチンの作用の検討

レプチンは摂食抑制作用、糖脂質代謝調節作用を有する脂肪由来ホルモンであるが、ヒト妊娠中にはレプチンが胎盤からも産生され、血中濃度が上昇する。妊娠マウスにレプチンを投与すると、摂食量、母体重は非投与群と比較して低下し、胎仔体重も低値を示した。

2) 胎盤におけるレジスチン産生の検討

レジスチンは脂肪細胞で産生され、インスリン感受性を低下させるなどレプチンと拮抗する作用が報告されている。ヒト妊娠初期絨毛組織、妊娠末期胎盤組織においてレジスチン遺伝子の発現とレジスチン蛋白の局在を認めた。妊娠末期妊婦の母体血中レジスチン濃度は非妊時と比較して約3倍高値であった。

3) 胎盤形成の制御機構についての検討

遺伝子操作により全身の細胞を蛍光色素(GFP)標識されたマウスから胎盤由来細胞、骨髓由来細胞、胎仔肝細胞を分離採取し、これを正常妊娠(胎齢9.5日目)マウス胎盤内に注入した。各移植5~9日後に細胞が胎盤内で生着している事を確認した。今後、各細胞の発現抗原を解析し分化過程を検討する予定である。

4) 胎生期のエネルギー代謝環境が出生後の発育に及ぼす影響を解析するための胎児発育遅延モデルの作成

妊娠マウス母獣の妊娠後半期の給餌量を制限したところ、仔の出生時体重は自由摂食群と比較して有意に低値であった。新生仔の体重は速やかに対照群に追い付いたが、脂肪細胞におけるレプチン遺伝子の発現は有意に亢進して

いた。母体内での発育遅延が出生後の発育にも影響を及ぼしている可能性が示された。

今後引き続き胎盤の形成、胎児発育に関して検索を行い、新生仔の転帰を改善するための新たな治療法の開発を模索したい。

参考文献

1. S. Yura et al. Resistin Is Expressed in the Human Placenta. J.Clin.Endocrinol. Metab., (in press)
2. N. Sagawa, S. Yura et al. Role of Leptin in Pregnancy—A Review. Placenta, 23:S80 ~ S86, 2002.