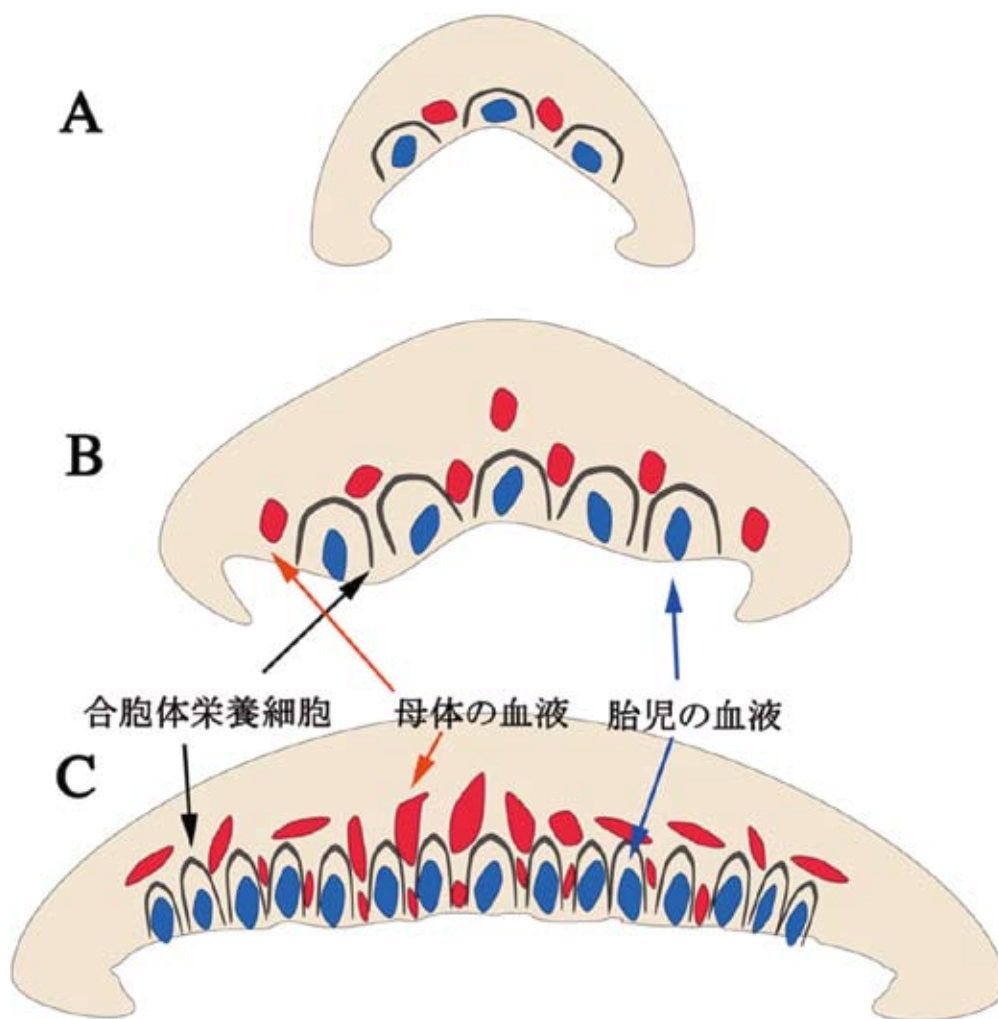


胎盤形成と細胞間相互作用

陸生脊椎動物は地上生活を行うために乾燥から身を守る方法を獲得しなくてはならなかった。は虫類や鳥類の胚は乾燥を防ぎ、かつ水中と同じ環境を保つために様々な組織や構造物で保護されている。胚は羊水で満たされた膜（羊膜）の中で成長し、その胚の成長に必要な栄養供給源となる卵黄は卵黄膜に包まれ、胚によって作り出される老廃物は尿膜の中に貯蔵される。胚の呼吸は卵膜を通して行われる。これら全てが固い構造物の卵殻に包まれている。哺乳類は卵黄と同時に卵殻を失い、その代りとして母体の子宮に着床するようになった。それにより乾燥を防ぎ、栄養や酸素を母体から吸収し、老廃物を母体に渡すように進化した。ヒトやマウスの胎盤は呼吸に必要な卵膜と老廃物を貯蔵する尿膜が一体化した組織である。われわれはNotch2 遺伝子を通してみた、マウスの胎盤の発生や進化を研究している。



Members

助教

濱田 義雄

技術支援員

権田 尚子

発生中のマウスの胎盤での血流。

母親の血液は図の上から下方に向かって胎盤の中に入ってくる。一方、胎児の血液は図の下から上方に向かって入る。胎盤の中では双方の血液は合胞体栄養細胞に依って仕切られる。A,B,Cは妊娠 9.5, 10.5, 11.5 日頃の胎盤の模式図である。

胎盤は哺乳類の胚が発生するために必要な栄養物や酸素を母体から吸収し、老廃物や二酸化炭素を母体に渡す器官である。図1に示しているようにイヌ、ブタ、ウシ、マウスの胎盤の形態は変化に富んでいる。

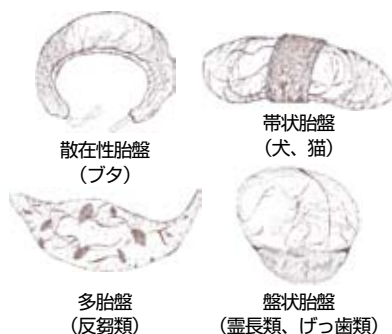


図1. 様々な形の胎盤。
散在性胎盤（ブタ）、帯状胎盤（イヌ）、盤状胎盤（マウス）、多胎盤（ウシ）の形を示す。動物の胎児は図の中で生育する。ブタ、ウシ、イヌでは描かれている図全体が胎盤である。しかしマウスでは少し濃くなっているところが胎盤である。

この器官の目的は効率の良い母子間の物質交換である。そのためには（１）物質交換が可能な面積の拡大、（２）母子の血液を可能な限り接近させること、そして（３）双方の血液が混じり合わないようには間にバリアーが形成されることが不可欠である。マウスでは臍から伸び出した胎児性血管が胎盤の中で絨毛のように枝分かれ、表面積を広げている。また、母親の血液が胎児性の栄養膜細胞に直接触れながら流れることによって胎児の血液の間近に母親の血液がくるようになっている。母親と胎児の血管の間には多核の合胞体栄養細胞が形成され、これが母子間のバリアーとなると同時に物質交換の場となる（左ページ図）。

われわれの研究室は1人の研究者と1人の技術補佐員で構成され、乏しい研究費で胎盤の主要研究テーマである (I) 胎児性の血管形成と (II) 母親の血流形成について研究を行っている。これまで行ってきた Notch2 遺伝子の発現やその変異マウスの解析の研究成果に基づいて独自の視点から (I) と (II) についてアプローチしている。

胎児性の血管形成

胎盤では尿膜の細胞（将来の臍帯）が栄養膜細胞層上の Gcm-1 遺伝子を発現しているところから侵入し、栄養膜細胞層の中に空間を形成する。出来上がった空間中に胎児性血管が形成される。Notch2 遺伝子は尿膜細胞で発現しているが、侵入個所の尿膜由来と考えられる細胞にはこの遺伝子の発現は見られない（図2）。尿膜細胞は均一な細胞集団ではなく、栄養膜細胞層への侵入とその後の血管形成に役割が分化している細胞の集まりであると考えることが出来る。我々は栄養膜細胞層に侵入する細胞の性質を解析することにより、胚体外組織の血管形成について新たな知見を得たいと

思っている。

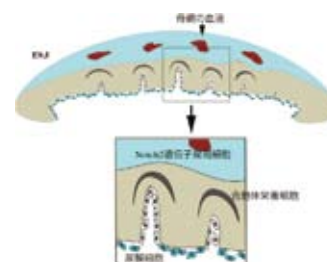


図2. 尿膜細胞の栄養膜細胞層への侵入と Notch2 遺伝子の発現。
妊娠 9.5 日では Notch2 遺伝子の発現は尿膜細胞と合胞体栄養細胞より母親側にある栄養膜細胞（青く塗ってある）に検出される。胎児の血管が入りところでは尿膜細胞由来と思われる細胞には Notch2 遺伝子の発現は見られない（白い細胞）。

母親の血流形成

母親の血液は互いに強く接着している上皮性の栄養膜細胞の間を流れる。この血液の流れ道がどのように出来るのか我々が胎盤の研究を始めた動機である。Notch2 遺伝子の変異は血液の流れが出来ないために胚への栄養供給が出来なくなり胚致死となる（1）。Notch シグナリングが母親の血流形成に関与していることが知られるようになった（3、4）。母親の血液の流れは栄養膜細胞が消失することによって出来ることを発生生物学的手法により証明しているところである。また、その消失は necroptosis によって起こされている可能性を探っている。

われわれの体が正しく形成されるには様々な細胞間相互作用が必要である。分化誘導、細胞融合、細胞増殖、細胞選別、細胞の排除等がその相互作用の結果として引き起こされる。これらの現象に関与する分子は相互作用の種類によって異なっている。胎盤の形態形成ではこれらの全ての現象が2～3日の間で行われる。われわれは胎盤固有の問題を取り上げ、それが体全体の問題になり得るかどうかを常に意識している。例えば、胎盤では多倍体の細胞が多数見出され、何故存在出来るのかを解明することはわれわれの体が2倍体の細胞で出来ている基本原理にせまることになる。

参考文献

1. Gasperowicz, M., Surmann-Schmitt, C., Hamada, Y., Otto, F. and Cross, J. C., 2013. The transcriptional co-repressor TLE3 regulates development of trophoblast giant cells lining maternal blood spaces in the mouse placenta. Dev. Biol., in press.
2. Hunkapiller, N.M., Gasperowicz, M., Kapidzic, M., Plaks, V., Maltepe, E., Kitajewski, J., Cross, J. C., Fisher, S.J., 2011. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. Development 138, 2987-2998.
3. Hamada, Y., Hiroe, T., Suzuki, Y., Oda, M., Tsujimoto, Y., Coleman, J.R., Tanaka, S., 2007. Notch2 is required for formation of the placental circulatory system, but not for cell-type specification in the developing mouse placenta. Differentiation 75, 268-278.

助教
濱田 義雄

