

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 23 年 5 月 23 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591408

研究課題名（和文） 環境センサー遺伝子を用いた胎児発育を促進する子宮環境メカニズムの解明

研究課題名（英文）

研究代表者

太田英伸（OHTA HIDENOBU）

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 知的障害研究部

診断研究室室長

研究者番号：80422103

研究成果の概要（和文）：

本研究では、Period1-luciferase 遺伝子操作ラット実験モデル(Period1「ピリオド・ワン」は時計遺伝子)を用い、胎児の成長発達を促進する子宮環境とそのメカニズムを明らかにすることが最終目的である。本研究においては、子宮内環境を時計遺伝子にて評価するためのシステム開発を行った。

研究成果の概要（英文）：

The final purpose of this research is to clarify the effects of circadian rhythms in the pregnant uterus on fetal development. To investigate the circadian environments in the uterus we developed a method to assess the uterus environments with a Period 1-luciferase transgenic rat model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
平成 22 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 23 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,400,000	1020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：子宮環境、胎児発育、環境センサー遺伝子

1. 研究開始当初の背景  
これまで子宮環境は静かで安定した光の届

かない環境と考えられていた。現在でも欧米の一部の医療施設では、心拍数・呼吸数・酸

素飽和度といったバイタルサインを 24 時間連続モニタリングしながら、子宮環境を真似て 5ルクス以下の真っ暗な光環境で早産児を育てる試みが行われている。また日本においても、保育器を布製カバーで覆い、昼間の保育器内照度を抑え、可能な限り安定した保育環境を児に提供しようとする医療機関が存在する。しかし、このような処置に対する科学的根拠は実際には確立していない。申請者らの研究からも妊娠子宮の環境は一定不変の環境ではなく、約 24 時間周期の変動がある環境（サーカディアン環境）であることが分子生理学的に明らかになりつつある。そこで、本研究では

- 1) サーカディアン変動のある子宮環境、
- 2) サーカディアン変動のない子宮環境

の 2 群を設定し、2 つの子宮環境が胎児の成長に与える影響およびメカニズムの解明を行う。サーカディアン変動を持たない子宮環境は、生物時計である視交叉上核を妊娠 1 週目で破壊することにより作成可能である。また、子宮環境が胎児成長に与えるメカニズムの解明には、環境センサー遺伝子が作用し、かつ内分泌器官である胎盤および胎児が産生する成長関連因子の産生量・産生パターンに着目して解析を行う。

## 2 . 研究の目的

現在の新生児医療は、かつての早産児救命のための「救急医療」から、子宮外環境における障害なき発育を目指す「保育科学」に移行しつつある。申請者は、そのさきがけとして環境センサー遺伝子 PAS superfamily による分子生理学的指標を取り入れ、「生体子宮環境を実現する人工保育環境の開発」をこれまで行ってきた (Ohta et al, 2005; Ohta et al., 2006; 太田英伸, 2006 )。今回の研究では、本申請グループが胎児の成長発達メカニズ

ムの解明のために開発した Period1-luciferase(luc)遺伝子操作ラット実験モデル(Period1「ピリオド・ワン」は PAS superfamily に属する遺伝子)を用い、胎児の成長発達を促進する子宮環境とそのメカニズムを明らかにすることが目的である。

## 3 . 研究の方法

第 1 のステップとして我々は、妊娠子宮がサーカディアンな環境であるか否かを評価するために、Period1 遺伝子操作ラットを用いた妊娠母体モデルを作成した。その結果、明暗サイクル環境下で飼育したラットの妊娠子宮において Period1 遺伝子の発現に約 24 時間周期のサーカディアン・リズムが存在することを明らかにしつつある。この結果は、1)子宮環境は安定した環境ではなく日内変動する環境(サーカディアン環境)であること、及び更に重要なことには、2)子宮内の胎盤・胎児がこの子宮のサーカディアン環境に影響される可能性、を示唆している。

第 2 のステップとして、第 1 のステップで確認した「妊娠子宮のサーカディアン環境」が胎児成長を促進する可能性を確認するため、「サーカディアン環境 胎児成長」までの生理学的・分子生物学的メカニズムの解明を目的とする。動物モデルとして、同様に、Period1-luc 遺伝子操作ラットを用い妊娠の各発達ステージで環境センサー遺伝子のリアル・タイム計測および成長関連因子の計測・評価を行う。環境センサー遺伝子としては Period1 の発現を生物発光にて連続モニタリングし、子宮のサーカディアン環境・胎児生物時計を評価する。成長関連遺伝子としては、特に環境遺伝子 PAS superfamily に制御される成長因子の解析を行う。具体的には、

妊娠中期および後期に4時間毎の24時間サンプリングを行い、胎盤・胎児における成長関連因子の産生量・産生パターンについて、サーカディアン環境をもつ子宮とまたない子宮の2群で比較検討する。合わせて、胎盤・胎児のサイズ・重量の計測を行い2群の比較を行う。これらの実験手技は本申請グループで既に確立したものであり、実験手技上の問題は全て解決されている。

#### 4. 研究成果

本研究において、申請者は「サーカディアンでない子宮環境で発育した」胎仔では「サーカディアンな子宮環境で発育した」胎仔に比べ、血中成長因子のサーカディアン・リズムが乱れ、あるいは、成長因子のレベルが全体的に上昇することにより、総体重あるいは主要臓器（肺・肝臓・膵臓）の重量が低下するという結果を予想し、実験を続けている。同時に成長因子の変化に伴い、2群の胎仔間で血中成長因子の発現パターンに差が生じ、これらの因子解析からも「サーカディアンでない子宮環境」の成長抑制効果を明らかにすることも期待し、実験を続けている。また、子宮内環境の評価については、胎児脳および臓器（肝・副腎）におけるPeriod1-lucの発現計測により、サーカディアン環境の評価を行うことができることを確認した。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Akiyama S, Ohta H, Watanabe S, Moriya T, Hariu A, Nakahata N, Chisaka H, Matsuda T, Kimura Y, Tsuchiya S, Tei H, Okamura K, Yaegashi N. The uterus sustains stable

biological clock during pregnancy. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2010; 221:287-298. ( 査 読 有 )  
<http://dx.doi.org/10.1620/tjem.221.287>

渡辺真平, 秋山志津子, 太田英伸. 胎児・新生児期における生物時計と光環境の重要性. *睡眠医療*, 2011; 5: 47-54. ( 査読無 )  
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40018777734>

〔学会発表〕(計 10 件)

太田英伸. 食事パターンが胎児の脳・臓器に与える影響. 日本食品科学工学会 57 回大会 シンポジウム「食による生体リズム調節と健康の科学」(2010年9月1日, 東京)

太田英伸. 胎児・早産児の成長・発達を考えた人工環境の設計. 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 知的障害研究部 発達障害研究セミナー (2010年10月7日, 東京)

Ohta H. Maternal feeding controls fetal biological clock. *International Symposium on Fetal Neurology, International Academy of Perinatal Medicine, Osaka, Japan, Oct. 24, 2010.*

太田英伸. 新生児集中治療室における光環境デザイン. 第 17 回日本時間生物学会学術大会 シンポジウム「トランスレーショナル研究・実用化研究の推進をめざして」(2010年11月20日, 東京)

太田英伸. 既日リズムの発達に配慮した、新生児および乳児のケアのありかた. 第 26 回秋田県母性衛生学会 (2011年6月26日, 秋田)

太田英伸. NICU における光環境を科学する.  
第 47 回日本周産期・新生児医学会 学術集会教育講演 (2011 年 7 月 12 日, 札幌)

太田英伸. NICU における光環境デザイン.  
第 21 回日本新生児看護学会学術集会 「今, 改めて考える光環境」ワークショップ (2011 年 11 月 13 日, 東京)

太田英伸. NICU における光環境を科学する. 国立精神・神経医療研究センター小児神経科クリニカルカンファレンス (2011 年 12 月 14 日, 東京)

太田英伸. NICU の光環境について. 獨協医科大学 看護学部 研修会 (2012 年 1 月 25 日, 壬生)

太田英伸. NICU の光環境デザイン.  
札幌シンポジウム「時刻と時間の生理学」  
(2012 年 3 月 10 日, 札幌)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 1 件)

名称 : 保育器フード用カバー

発明者 : 太田英伸

権利者 : 太田英伸

種類 :

番号 : 第 4463177 号

取得年月日 : 2010 年 2 月 26 日

国内外の別 : 国内

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

太田英伸 (OHTA HIDENOBU)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所知的障害研究部・診断研究室長

研究者番号 : 80422103

### (2) 研究分担者

岡村 州博 (OKAMURA KUNIHIRO)

東北大学大学院医学系研究科・名誉教授  
研究者番号 : 90124560

千坂 泰 (CHISAKA HIROSHI)

東北大学病院 ・講師

研究者番号 : 40323026

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :

