

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25660209

研究課題名(和文)胎盤形成のエピゲノム

研究課題名(英文)Epigenetic regulation of placentation

研究代表者

今川 和彦 (Imakawa, Kazuhiko)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：00291956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：浸潤性・非浸潤性を比較するためにRNA-seq法により、両者の転写産物を網羅的に検証した。実際、浸潤性トロホプラスト細胞で機能する転写因子Cited2の発現をsiRNAで制御すると、通常ならば巨核細胞への分化をスポンジオ・トロホプラスト細胞へと分化させた。一方、非浸潤性のウシ胚トロホプラスト細胞では、伸長胚の子宮内膜への接着・浸潤時にリンパ球ホーミング、がんの転移時に見られる上皮間葉系転換(EMT)や細胞融合を促進する内在性レトロウイルス遺伝子群の発現が顕著にみられた。胎盤は特別なものではなく他の臓器でも見られるシステム使っていた。これらの発見とそれに伴うデータはすべて論文として発表した。

研究成果の概要(英文)：To study how placental formation is epigenetically regulated, differences between invasive and non-invasive placentation were studied. In invasive placentation, a transcription factor Cited2 in rat trophoblast Rcho cells was down-regulated, resulting in the differentiation of spongiotrophoblast, instead of trophoblast giant cells. In non-invasive trophoblast, trophoblasts in elongated conceptuses used mechanisms associated with lymphocyte homing, epithelial-mesenchymal transition (EMT) and endogenous retroviruses for their fusogenic activity, all of which have been published.

研究分野：動物資源・繁殖学

キーワード：着床 胎盤形成 共通遺伝子発現 トロホプラスト細胞 細胞分化誘導 国際研究者交流

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物種では体長などの外見に大きな差異が認められるが、それぞれの内臓器官は基本的な形、構成細胞も機能もさほど変わらない。ところが、胎盤は胎児を守り・育むという機能が絶対条件でありながら、その形態や構成細胞は哺乳動物種間で著しく異なる。しかし、有胎盤哺乳類の進化途上では、胎盤や子宮など哺乳類特有な臓器の形成のために、ほんの少数の遺伝子を獲得しただけだった。このことはつまり、有胎盤哺乳類は少数の獲得遺伝子と胎盤を持たない動物種が元々持っていた遺伝子を利用・活用することによって胎盤を獲得し、その機能を維持してきたことがうかがえる。このことから、有胎盤哺乳類は利用・活用する遺伝子群を選定していっただけではなく、それらの発現場所(組織や細胞)発現時期、発現度やそれらの発現パスイを学習してきたに違いない。そして、その学習にはエピジェネティックな調整・利用が必要だったはずである。

2. 研究の目的

胎盤形成のための哺乳類共通の発現遺伝子群候補を選定し、それらの着床期から胎盤形成時までの発現とエピジェネティック制御を明らかにする。

3. 研究の方法

ヒトやマウスのデータベースと当研究室が蓄積してきたウシのデータから胎盤形成に必要なと思われる最小群の遺伝子群を選定する。次に、それらの最小群遺伝子群の発現動態とエピジェネティック制御を検証すると同時に、胎盤形成時に発現が変化する既知遺伝子群(コントロール:胚性インターフェロン IFNT や胎盤性ラクトゲン PL など)のエピジェネティック制御を明らかにすることによって、既存あるいは新規遺伝子群のエピゲノミック・プロフィールを構築する。

4. 研究成果

哺乳類特有の胎盤形成のために新規遺伝子群をそれほど作らなかった(獲得しなかった)事実は、これまで動物種が保有してきた遺伝子群や他の臓器などに見られる生理現象を使いながら、着床から胎盤形成を経ることが推測できる。この一連の研究の突破口を開くために、浸潤性の高い動物種(ラット)と低い動物種(ウシ)の胎盤

構成細胞の胚トロホプラスト細胞に注目した。

ラット・トロホプラスト細胞の分化に伴う研究は、カンザス州立大学医学部・マイク・ソアレス博士との共同研究として進めた。浸潤性・非浸潤性を比較するためにRNA-seq法により、両者の転写産物を網羅的に検証した。実際、浸潤性トロホプラスト細胞で機能する転写因子 Cited2 の発現を siRNA で制御すると、通常ならば巨核細胞への分化をスポンジオ・トロホプラスト細胞へと分化させた。一方、非浸潤性のウシ胚トロホプラスト細胞では、伸長胚の子宮内膜への接着・浸潤時にリンパ球ホーミング、がんの転移時に見られる上皮間葉系転換(epithelial-mesenchymal transition, EMT)や細胞融合を促進する内在性レトロウイルス遺伝子群の発現が顕著にみられた。これらの発見とそれに伴うデータはすべて論文として発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計11件)

Imakawa K, Dhakal P, Kubota K, Kusama K, Chakraborty D, Karim Rumi MA, J Soares M (2016) CITED2 modulation of trophoblast cell differentiation: insights from global transcriptome analysis. *Reproduction*. 151:509-516.

Imakawa K, Nakagawa S, Miyazawa T. (2015) Baton pass hypothesis: successive incorporation of unconserved endogenous retroviral genes for placentation during mammalian evolution. *Genes Cells*. 20:771-788. Review.

Bai R, Kusama K, Sakurai T, Bai H, Wang C, Zhang J, Kuse M, Ideta A, Aoyagi Y, Okuda K, Imakawa K. (2015) The Role of Endometrial Selectins and Their Ligands on Bovine Conceptus Attachment to the Uterine Epithelium During Peri-Implantation Period. *Biol Reprod*. 93:46.

Bai R, Bai H, Kuse M, Ideta A, Aoyagi Y, Fujiwara H, Okuda K, Imakawa K, Sakurai T. (2014) Involvement of VCAM1 in the bovine conceptus adhesion to the uterine endometrium. *Reproduction*. 148:119-127.

Bai H, Sakurai T, Bai R, Godkin JD, Imakawa K.(2014) Localization of GATA2 in the nuclear and cytoplasmic regions of ovine conceptuses. Anim Sci J. 85:981-985.

Bai H, Sakurai T, Bai R, Yamakoshi S, Aoki E, Kuse M, Okuda K, Imakawa K. (2014) Establishment and characterization of immortalized bovine endometrial epithelial cells. Anim Sci J. 85:799-804.

Bai H, Sakurai T, Godkin JD, Imakawa K. (2014) Expression and in situ localization of GATA4, 5 and 6 mRNAs in ovine conceptuses and uterine endometria during the peri-implantation period. Anim Sci J. 85:388-394.

Tachibana Y, Sakurai T, Bai H, Shiota K, Nambo Y, Nagaoka K, Imakawa K. (2014) RNA-seq analysis of equine conceptus transcripts during embryo fixation and capsule disappearance. PLoS One. 9:e114414.

Sakurai T, Nakagawa S, Kim MS, Bai H, Bai R, Li J, Min KS, Ideta A, Aoyagi Y, Imakawa K. (2013) Transcriptional regulation of two conceptus interferon tau genes expressed in Japanese black cattle during peri-implantation period. PLoS One. 8:e80427.

Nakagawa S, Bai H, Sakurai T, Nakaya Y, Konno T, Miyazawa T, Gojobori T, Imakawa K. (2013) Dynamic evolution of endogenous retrovirus-derived genes expressed in bovine conceptuses during the period of placentation. Genome Biol Evol. 5:296-306.

Kim MS, Sakurai T, Bai H, Bai R, Sato D, Nagaoka K, Chang KT, Godkin JD, Min KS, Imakawa K. (2013) Presence of Transcription Factor OCT4 Limits Interferon-tau Expression during the Pre-attachment Period in Sheep. Asian-Australas J Anim Sci. 26:638-645.

Bai H, Sakurai T, Godkin JD, Imakawa K. (2013) Expression and potential role of

GATA factors in trophoblast development. J Reprod Dev. 59:1-6. Review.

〔学会発表〕(計 9 件)

今川和彦 「哺乳動物着床のメカニズム」日本生殖医学会(招待講演)(国際学会) 2015年4月27日 パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

今川和彦 「Early Placentation and Local Immune Regulation」日本繁殖生物学会(国際学会) 2015年9月20日 宮崎大学(宮崎県宮崎市)

今川和彦 「着床について」第14回生殖バイオロジー東京シンポジウム(招待講演) 2015年10月12日 都市センターホテル(東京都)

今川和彦 「加齢と着床機能:いかにして着床率を上げるか?」第13回生殖バイオロジー東京シンポジウム(招待講演)2014年7月27日 都市センターホテル(東京都)

K. Imakawa, K. Kusama and J. Yasuda 「Early Placentation and Local Immune Regulation」The 9th International Ruminant Reproduction Symposium (招待講演)2014年8月29日 ホテル日航(北海道帯広市)

白汝嵐、草間和哉、出田篤司、青柳敬人、今川和彦 「ウシ着床胚における上皮間葉系転換現象」関東畜産学会第69回大会 2014年11月14日 東京大学農学部(東京都文京区弥生)

草間和哉、白汝嵐、安田二郎、今川和彦 「ウシ妊娠子宮内における EMT 調節因子の同定と時間的発現現象について」関東畜産学会第69回大会 2014年11月14日 東京大学農学部(東京都文京区弥生)

〔図書〕(計 2 件)

今川和彦、草間和哉 長谷川印刷 生殖バイオロジー東京シンポジウム 2014 20 - 29 ページ

今川和彦、草間和哉 MP アグロ株式会社 MP アグロジャーナル 2015年 17 - 21 ページ

〔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 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

東大附属牧場

<http://www.bokujo.a.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 今川和彦 (Imakawa
Kazuhiko)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：00291956

(2) 研究分担者 該当なし
()

研究者番号：

(3) 連携研究者 該当なし
()

研究者番号：