

氏名	あきやま しづこ 秋山 志津子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 23 年 9 月 14 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項
最終学歴	
学位論文題目	妊娠子宮の生物時計は安定して機能している
論文審査委員	主査 教授 八重樫伸生 教授 松原 洋一 教授 仲井 邦彦

論文内容要旨

妊娠期間中、母体における概日リズムの情報は、胎児生理や胎児の発達に対し重要な役割を担うことが分かっている。母体から胎児へ概日リズムを伝達する信号として、これまでホルモンや食餌が主に研究されてきた。しかしながら、妊娠子宮が概日リズムを有し、かつそのリズム信号を胎児へ伝達する機能を持っているのか否かについては、まだ十分に研究されていない。妊娠子宮の生物時計としての機能の有無を検討するため、我々は妊娠ラットの子宮と胎盤を用いて研究を行った。我々は、重要な時計遺伝子である *Period1* 遺伝子にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだ *Per1-luc* (*Period1-luciferase*; *Period1* ルシフェラーゼ) ラットを用い、非妊娠時、胎生 12 日、胎生 22 日 (妊娠末期) における子宮の生物時計としての機能について、明暗環境と恒暗環境下で検討した。さらに、*in situ hybridization* にて、胎生 12 日、胎生 22 日における胎盤および脱落膜の *Per1* mRNA の発現パターンについても確認した。*in vitro* では、非妊娠時、妊娠期間中とも、明暗環境下で、子宮の *Per1-luc* の発現に消灯時間付近をピークとする明確な概日リズムを認めた。恒暗環境下においても、同様に *Per1-luc* の発現に概日リズムが観察された。脱落膜においては、明暗環境下で、*Per1* mRNA の発現は消灯後 6 時間の夜間にピークのある概日リズムを示し、恒暗環境下では、胎生 22 日にのみ同様に *Per1* mRNA の発現に概日リズムが観察された。一方、胎盤の迷路部においては、明暗環境下、恒暗環境下ともに *Per1* mRNA の発現に概日リズムは観察されなかった。以上の結果から、胎児に概日リズムの情報を伝達する機能は、胎盤の胎児側組織である迷路部にはないものの、子宮と脱落膜には存在する可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名 妊娠子宮の生物時計は安定して機能している

受付番号 11A-4 氏名 秋山 志津子

妊娠期間中、母体における概日リズムの情報は、胎児生理や胎児の発達に対し重要な役割を担うことが分かっている。母体から胎児へ概日リズムを伝達する信号として、これまでホルモンや食餌が主に研究されてきた。しかしながら、妊娠子宮が概日リズムを有し、かつそのリズム信号を胎児へ伝達する機能を持っているのか否かについては、まだ十分に研究されていない。本研究では、妊娠子宮の生物時計としての機能の有無を検討するため、妊娠ラットの子宮と胎盤を用いた。重要な時計遺伝子である *Period1* 遺伝子にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだ *Per1-luc* (*Period1-luciferase*; *Period1* ルシフェラーゼ) ラットを用い、非妊娠時、胎生 12 日、胎生 22 日（妊娠末期）における子宮の生物時計としての機能について、明暗環境と恒暗環境下で検討した。さらに、*in situ hybridization* にて、胎生 12 日、胎生 22 日における胎盤および脱落膜の *Per1 mRNA* の発現パターンについても確認した。*in vitro* では、非妊娠時、妊娠期間中とも、明暗環境下で、子宮の *Per1-luc* の発現に消灯時間付近をピークとする明確な概日リズムを認めた。恒暗環境下においても、同様に *Per1-luc* の発現に概日リズムが観察された。脱落膜においては、明暗環境下で、*Per1 mRNA* の発現は消灯後 6 時間の夜間にピークのある概日リズムを示し、恒暗環境下では、胎生 22 日にのみ同様に *Per1 mRNA* の発現に概日リズムが観察された。一方、胎盤の迷路部においては、明暗環境下、恒暗環境下ともに *Per1 mRNA* の発現に概日リズムは観察されなかった。以上の結果から、胎児に概日リズムの情報を伝達する機能は、胎盤の胎児側組織である迷路部にはないものの、子宮と脱落膜には存在する可能性が示唆された。

今回の研究は、遺伝子レベルで妊娠子宮と脱落膜の安定した生物時計の存在を初めて証明した。したがって、妊娠子宮と胎盤の概日リズムそして、胎児の生理学的機能との相互関係を解明する基礎となると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

学力確認結果の要旨

平成 23 年 7 月 21 日、審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。