

ウシ着床前期子宮における細胞死シグナル伝達機構に関する研究

生物資源科学専攻 家畜生産生物学講座 遺伝繁殖学 鈴木 惇文

1. はじめに

過去 20 年にわたってウシの受胎率低下が見られ、牛生産への非常に深刻な問題となっている。その原因の一つとして着床の不成立が挙げられる。その原因解明のためには、妊娠認識-着床機構の解明が必要である。哺乳類では、着床前の子宮で子宮組織改変と呼ばれる着床に向けた生理的変化が起きるが、その一つに細胞死がある。マウスやブタにおいては着床前の子宮内膜における細胞死発生が確認されている。しかしながら、ウシ子宮組織においては、こうした細胞死誘導の有無は不明である。ウシの着床は妊娠 20 日頃から開始し、その前の時期、妊娠 14 から 18 日頃には伸長期胚から妊娠に重要な物質であるインターフェロン-タウ (IFNT) が時期特異的に分泌されており、妊娠認識-着床に向けた子宮組織改編の引き金となると考えられる。そこで本研究では、ウシ着床前期子宮内膜における細胞死発生の有無およびそれに及ぼす IFNT シグナル伝達機構との関連を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

1) ウシ着床前子宮組織における細胞死関連因子の検出 妊娠 18 日のウシ子宮内膜組織を試験区とし、対照区として発情後 18 日のウシ子宮内膜組織を採取した。細胞死誘導因子である、*p53*, *BAX*, *BCL-2*, *FADD*, *CASP3*, *CASP7*, *CASP8*, *CASP9*, *CASP1*, *CASP4*, *CASP11*, *NMRP3*, *ASC1*, *GSDMD*, *mTOR*, *BECN1*, *ATG3*, *LAMP-2* を標的遺伝子とし、それらの発現量を解析した。また、細胞死の指標である、DNA 損傷部位に結合する γ H2AX の免疫染色を行い、陽性細胞割合を求めた。

2) IFNT による子宮上皮細胞の細胞死誘導 ウシ子宮上皮細胞培養系において、IFNT を 24 および 48 時間感作させ、1) と同様の遺伝子の発現量を測定した。また、IFNT を 24 時間感作させ、 γ H2AX の免疫染色を行った。

3. 結果と考察

1) 妊娠 18 日のウシ子宮内膜組織において、細胞死誘導因子の殆どが発情 18 日目組織よりも有意な発現増加が見られた。一方、 γ H2AX 陽性細胞割合は妊娠子宮上皮細胞部位では有意な差は見られなかった。2) 細胞培養系においては、IFNT 感作によって、妊娠組織と同様に細胞死関連遺伝子群の有意な発現増加が見られた。また、IFNT の添加によって γ H2AX 陽性細胞割合が有意に増加した。以上の結果から、ウシ着床前子宮において見られた細胞死誘導因子の発現増加は、他の哺乳類と同様に着床前子宮内膜で細胞死が誘導されていたことによるものと考えられる。加えて、体外培養実験で得られた IFNT による細胞死誘導因子遺伝子群の発現量や γ H2AX 陽性細胞の増加結果を合わせると、妊娠期子宮内膜における細胞死誘導には IFNT シグナルを介した応答機構の存在が示唆された。

4. まとめ

ウシ着床前子宮内膜では IFNT によって細胞死が誘導されていることが示唆された。