

**NIBS LETTER** 2007 JULY  
No. 545

# 日生研たより

2007年(平成19年)7月号 第53巻第4号(通巻545号)

---

## 挨拶・巻頭言

地球温暖化と感染症  
.....長井伸也(2)

## 獣医病理学研修会

第46回 No.911 リクガメの肝臓、脾臓と  
十二指腸...麻布大学獣医病理学研究室(3)

第46回本 No.919 ブタの嚢胞肝  
.....酪農学園大学獣医病理学研究室(4)

## レビュー

胎盤毒性とアポトーシス  
.....土井邦雄(5)  
発行人の交代について.....(11)

お知らせ.....(12)

---



**NIBS**

財団法人 日本生物科学研究所  
NIPPON INSTITUTE FOR BIOLOGICAL SCIENCE  
<http://nibs.lin.go.jp/>

## 地球温暖化と感染症

長井伸也

今年も猛暑の季節を迎えようとしている。「こんなに暑い日が続くのも地球温暖化の影響だ」という声が其処此処から聞こえてきそうである。

確かに今季はまれに見る暖冬であった。2007年冬（2006年12月から2007年2月）の平均気温は全国63の気象官署で軒並み冬の平均気温の最高記録を更新し、日本の平均気温は平年に比べて1.52℃高く、統計を開始した1899年以降、第一位タイであった。また、東京都心では130年間の観測史上初となる「降雪なし」の記録となった。世界の状況も、2006年の世界の年平均地上気温は平年に比べて0.31℃高く、統計を開始した1891年以降、3番目に高い値となった。長期的には、100年当たり0.67℃の割合で上昇し、特に1980年代以降に高温となった年が集中している。数年前、筆者がドイツのハンブルグに滞在したとき、街の中心にあるアルスター湖が最近では凍結しなくなったという話を聞いた。このように、世界各地でグローバル・ウォーミング現象が現実のものとなってきている。

さて、このような地球温暖化は感染症の発生にどのような影響を及ぼすのだろうか？ 環境省は、温暖化と人の感染症の発生リスクとの関係を小冊子にとりまとめている ([http://www.env.go.jp/earth/ondanka/pamph\\_infection/full.pdf](http://www.env.go.jp/earth/ondanka/pamph_infection/full.pdf))。それには、主に媒介動物の生息域や活動に影響を受ける動物媒介性感染症と、汚染された水が原因で生じる水媒介性感染症の発生リスクが増加すると述べられている。前者の代表疾病のひとつにマラリアが挙げられる。マラリアの病原体は *Plasmodium* 属の原虫で、この原虫を保有するハマダラカに刺されて感染する。わが国では明治時代から発生の報告がみられたが、その後は激減した。一方で、本原虫の生活環は15℃以下では回らないこと、ハマダラカが活動できる温度の下限は8～10℃で最も活発に活動する温度は25～27℃であることから、WHOの予測によれば、3～5℃の気温上昇によって流行の危険地域は二割拡大し、患者は年間5,000～8,000万人増加するという。今後、東京や大阪がマラリアの多発地域になる危険性も大いに考えられる。後者の水媒介性感染症の代表としてコレラが挙げられる。コレラは *Vibrio cholerae* という細菌が水を介して経口的に感染して起こる。本菌は海水中のプランクトンと共生しており、海水温が上昇してプランクトンが増えると、本菌も結果的に増加する。さらに温暖化により海面が上昇して汽水域が河川の上流側に延びると、それに伴って増殖したコレラ菌が河川を遡上し、河川水を利用している住民に感染を拡大するおそれがある。事実、南米では、エルニーニョ現象により海水温が上昇した年に一致して、コレラ患者の発生数が増加している。まさに「コレラが街にやってくる」（藤田紘一郎氏著、朝日新聞社）ような状況が、実際に起こるかも知れない。

家畜の感染症に目を向けると、昨年9月から11月にかけて、熊本県、鹿児島県を中心とした九州南部地方で、子牛・育成牛を主体にアカバネウイルスの生後感染により脳炎を発症する事例が多発した。原因として、牛群の抗体保有率の低下やウイルス株の病原性の変化もあろうが、ウイルスを媒介するヌカカの活動の活発化とも関係している可能性が伺える。詳細は疫学調査をまつとしても、他のアルボウイルス（チュウザン、アイノ、イバラギ、牛流行熱等）の動向についても今後注意が必要と思われる。

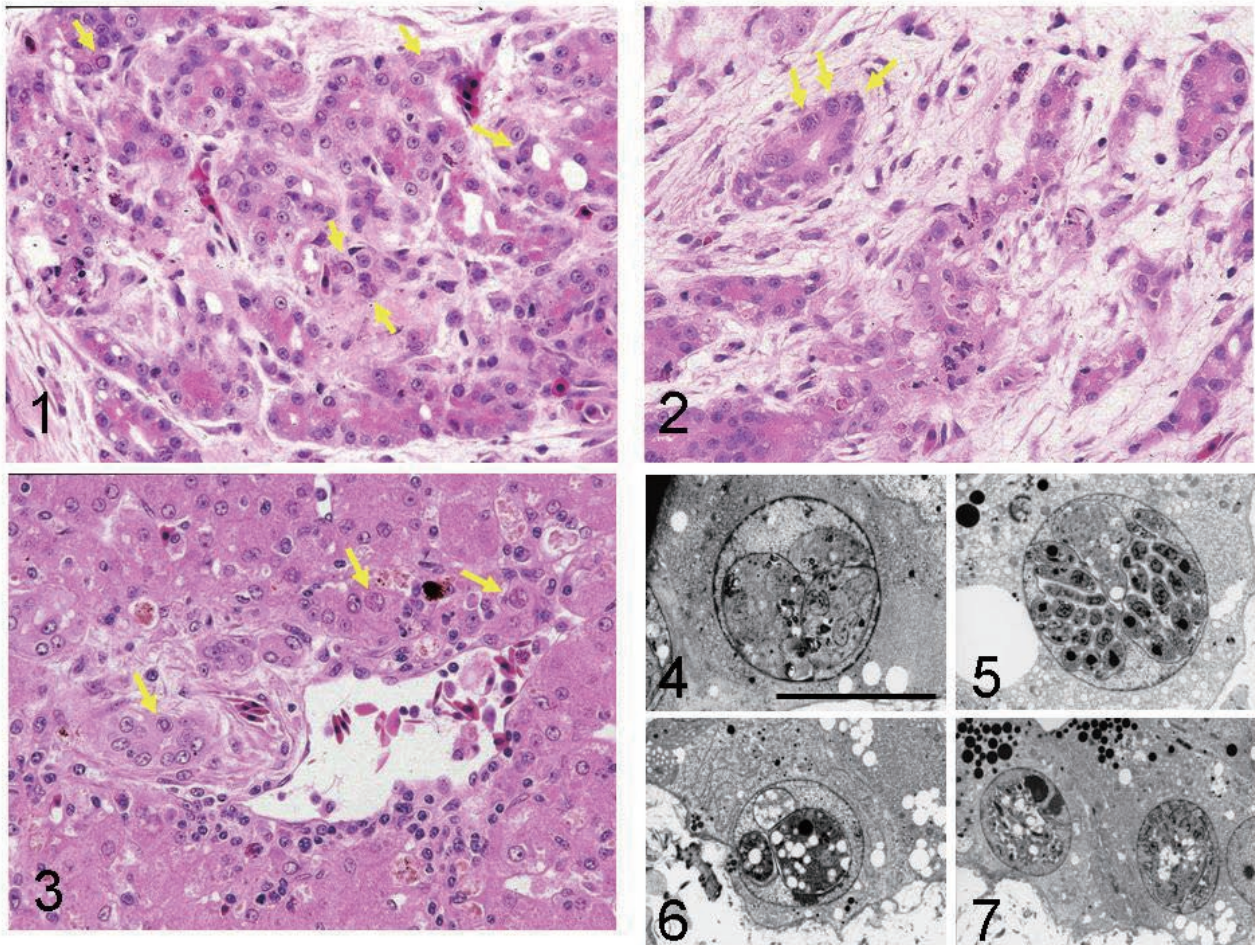
地球温暖化を食い止めるための京都議定書の第一次約束期間（2008年～2012年）の開始を来年に控え、目標達成に向けての各国の足並みが乱れている。米国やオーストラリアが議定書から離脱したのに続いて、カナダが6%の削減目標を実質的に断念した。条約に参加している189カ国のうち排出量の数値目標を負っているのは41カ国だけである。中国やインドなどは削減義務がないため、義務国の排出量を合わせても世界全体の3割程度にしかならない。つまり、各国が議定書の削減目標通りに履行できたとしても、まだまだ不十分である上、それすらも達成が危ぶまれている状況である。わが国は6%の削減義務があるが、2005年度の排出量は基準年に比べて逆に8%（速報値）増えている。議定書の示す目標の達成がいかに厳しいかを示している。

人や動物の新興・再興感染症の発生を避けるためにも、地球温暖化はなんとしても食い止めなければならない人類共通の課題である。個人で出来ることは世界人口66億分の1と微々たるものであろうが、その意識を世界全体に広げるしか他に手立てがない。この夏はできるだけエアコンを止めて、扇風機を活躍させたいと思っている。

（常務理事）

## リクガメの肝臓、膵臓と十二指腸

麻布大学獣医病理学研究室 第46回獣医病理学研修会標本 No. 911



動物：リクガメ (*Geochelone* sp.), 雄, 2歳未満の幼体, 体重 160 g。2003年12月から翌年3月にかけて4回産卵・孵化した48匹のうちの1匹。

臨床事項：2005年6月頃から同一ケージ内の複数の子カメに食欲不振～廃絶などの症状が現れた。緑色絮状物を含む尿酸を排泄, 脱水, 沈鬱, 虚脱と徐々に進行し, 4匹が衰弱死した。11月, 同様の症状を示す4匹を予後不良として安楽死させ, 病理学的に検索した。提出標本はそのうちの1匹。

剖検所見：著しく体重減少, 重度の脱水, 口粘膜蒼白。膵臓は萎縮性で, 大腸など周囲組織と癒着。肝臓は褐色調で, 小葉様構造明瞭。

組織所見：膵外分泌細胞核内に好酸性胞状, 分葉状あるいは好塩基性放射状など様々な封入体が観察され, 腺房壊死やチモール顆粒の減少がみられた(図1, 2)。肝臓では一部に肝細胞の腫大があり, 肝細胞核内に膵臓と同様の封入体が観察され, 肝細胞の壊死も見られた。胆管上皮内にも核内封入体がみられ, 好塩基性で花冠状を呈していた(図3)。また, 脈管周囲に少数のリンパ球と時に偽好酸球も浸潤していた。十二指腸は杯細胞の減少, 核の腫大を伴う封入体形成があり, 上皮内へリンパ球やマクロファージが浸潤していた。この他, 消化管全域上皮, 尿管上皮, 肺胞上皮, 気管支上皮, 脈絡膜上皮, 脾臓, 膀胱移行上皮でコクシジウムを確認した。電

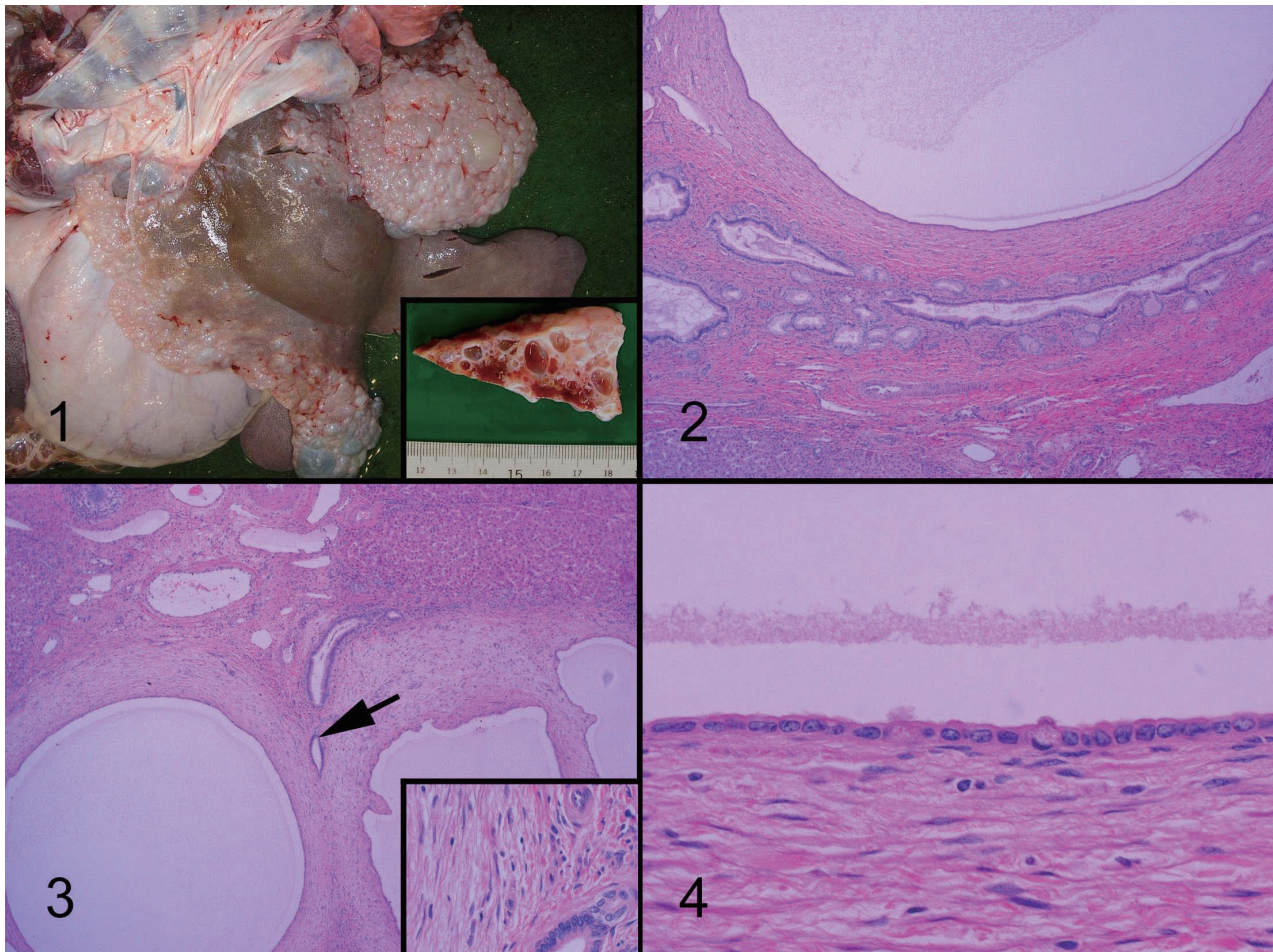
顕検索では, 好酸性胞状の封入体と一致するトロフォゾイト(図4, bar = 7 $\mu$ m)や好塩基性封入体と一致するメロントおよび残体と3 $\times$ 0.8 $\mu$ mの三日月状のメロゾイトも見られた(図5)。さらに, マクロガメートサイト(図6)やミクロガメートサイト(図7)も見られた。診断：リクガメの核内コクシジウム症(肝細胞変性と壊死, 膵外分泌細胞の変性と壊死, 十二指腸腸上皮変性) 考察：核内で生活環を営むコクシジウムは稀であるが, 今までに *Eimeria*, *Isospora*, *Cyclospora* で11種類報告されている。動物種としては爬虫類, ガチョウ, 牛, モグラ, 魚類で観察され, 特に爬虫類での検出例が多い。爬虫類の核内コクシジウム感染は主としてトカゲで, 非病原性あるいは低病原性である。しかしながら, ホウシャガメで核内コクシジウム症の報告があり, 6例中2例の発生で腎炎, 膵炎, 肝炎, 腸炎がみられた。これまで, リクガメの核内コクシジウム症の集団発生は2例の報告があるだけで, 生活環および病原性については不明な点が多く, 今後, 種の同定を含めさらなる検索が必要である。(宇根有美)

参考文献：

1. Garner, MM *et al.*, *Vet. Pathol.* 43:311–320 (2006).
2. Jacobson, ER *et al.*, *J. Zoo Wildl. Med.* 25:95–102 (1994).

## ブタの嚢胞肝

酪農学園大学獣医病理学研究室 第46回獣医病理学研修会標本 No. 919



動物：ブタ，ランドレース系雑種，約6ヶ月齢。

臨床事項：正常豚として屠殺解体された。

剖検所見：内臓検査にて肝臓に漿液性嚢胞が多数観察され（図1），この断面では大小不同の嚢胞は肝臓実質にも観察された（図1挿入図）。

組織所見：観察された嚢胞は主に集合胆管周囲に局在し（図2），門脈域から連続した膠原線維に覆われていた（図3〔挿入図は矢印で指す部位の拡大〕）。この嚢胞は孤立性あるいは房状に連続していたが，胆管への開口は認められなかった。嚢胞を内張りする細胞は円柱から扁平で，稀に杯細胞も観察された（図4）。嚢胞周囲の肝小葉は変形，小型化し，わずかな肝細胞が島状に取り残される部位も観察された。その他の所見としてリンパ濾胞形成を伴う慢性非化膿性胆管炎ならびに胆管周囲炎が観察されたが，胆汁のうっ滞は観察されなかった。粘液染色では嚢胞を内張りする円柱上皮細胞は中性ムチンを，杯細胞にはスルフォムチンを含む粘液が認められた。グリメリウス染色では嚢胞を構成する上皮層内に陽性顆粒を持つ細胞も稀に観察された。デスミン抗体を用いた免疫染色では，嚢胞周囲に散在性に紡錘形の陽性細胞が認められた。

診断：胆管周囲嚢胞

考察：ヒトで報告されている胆管周囲嚢胞は胆管周囲腺由来の漿液性嚢胞で，胆管由来の嚢胞が肝小葉内で認められるのに対して，胆管周囲嚢胞は門脈域の小葉間結合組織内で認められる。ブタでは胆管周囲腺は集合胆管固有層に存在し，中性ムチンを主に含む上皮細胞や神経内分泌細胞から構成され，胆管周囲腺周囲にはデスミン抗体に陽性を示す紡錘形細胞が存在する。しかし，ブタでは胆管周囲嚢胞の報告はない。本症例の嚢胞は門脈域の結合組織に覆われており，嚢胞を構成する上皮層内に神経内分泌細胞が観察されたこと，デスミン抗体を用いた免疫染色の結果をあわせると，正常な胆管周囲腺に類似した特徴を持つことが示唆された。これらのことから，胆管周囲嚢胞と診断した。（小嶺美紗）

参考文献：

1. Nakanuma, Y. *et al.*, *Virchows. Arch. A.* 404:341-50 (1984).
2. Nakanuma, Y., *J. Gastroenterol. Hepatol.* 16:1081-1083 (2001).
3. Terada, T. *et al.*, *Virchows Arch.* 430:37-40 (1997).

## 胎盤毒性とアポトーシス

土井邦雄 (東京大学名誉教授)

### 要約

胎盤は胎児の発育、成長を正常に維持するためのすべての機能に関わる重要な器官である。化学物質によって惹起された胎盤毒性は、胎盤機能を障害し、さらには胎児の発育を阻害すると考えられているが、胎盤毒性に関する研究はやっとその緒に就いたばかりである。このミニレビューでは、これ迄に報告されている胎盤毒性をアポトーシスとの関連で概観する。ついで、DNA 傷害物質によって惹起された胎盤迷路部栄養膜細胞のアポトーシスの molecular pathway に関する我々のグループの研究内容の一部を紹介する。

なかから、胎盤毒性の発現機序をアポトーシスとの関連で解明する手掛かりになるとと思われる 2, 3 の事例について紹介する。

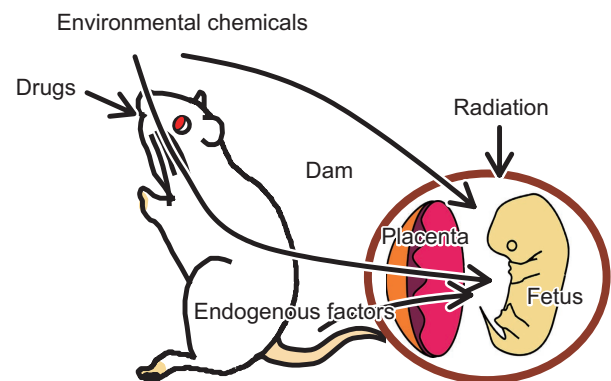


Fig. 1 Toxicity in pregnant animals.

### 胎盤の構造と機能

妊娠動物は母体・胎盤・胎児からなる複雑系で、母体に暴露された化学物質は胎盤を介して胎児に移行して胎児毒性を惹起し、次世代に重大な影響を及ぼす可能性がある。こうしたことから、妊娠動物を用いた毒性試験は、従来、胚・胎児への毒性(致死作用、発育阻害作用、催奇形性)を対象に実施され、母体毒性や胎盤毒性に着目した検索報告は少ない。しかし、化学物質に暴露された妊娠動物では、母体、胎盤および胎児のいずれにも毒性が発現する可能性があり、胎児毒性については、化学物質の胎児への直接作用に加え、母体毒性および胎盤毒性を介した間接作用も考慮に入れる必要がある (Fig. 1)。

本論文では、まず、胎盤の構造と機能について簡単に記載し、ついで、正常あるいは病態下にある胎盤におけるアポトーシスの発現について、これまでに得られている知見を整理して示す。その上で、我々の研究グループによる genotoxic stress を用いた妊娠動物での毒性発現機序に関する一連の実験の

げっ歯類とヒトの胎盤はともに、子宮内膜組織の間質細胞が増殖して胎児絨毛上皮に対面して脱落膜を形成する「脱落膜胎盤」である。また、絨毛の分布様式からみると、絨毛が胎包の辺縁に円盤状に形成され、母体子宮に形成される脱落膜に侵入している「盤状胎盤」であり、絨毛と内膜の接着様式からみると、栄養膜細胞層が直接母体血液と接している「血絨毛性胎盤」である (Fig. 2) (Rossant and Cross, 2001 ; Georgiades et al., 2002)。こうした胎盤の基本構造の類似性に加え、胎盤発育の分子機構にも多くの類似点が指摘され、げっ歯類はヒト胎盤研究のモデルとして適していると考えられるに至った (Rossant and Cross, 2001)。

胎盤は胎児の発育、成長を正常に維持するためのすべての機能に関わる重要な器官で、母体血液と胎児血液間の物質輸送、妊娠関連ホルモンの産生、母体免疫による胎児組織拒絶の回避等に寄与している (Bauer et al., 1998 ; Watson and Cross, 2005 ; Cross, 2006 ; Moffett and Loke, 2006)。こうした機能の多

くは、迷路部 (Labyrinth zone, げっ歯類)・絨毛膜絨毛 (Chorionic villi, ヒト) を構成する細胞群 (栄養膜細胞 [syncytiotrophoblast, cytotrophoblast]) によって担われている (Rossant and Cross, 2001 ; Simmon and Cross, 2005)。

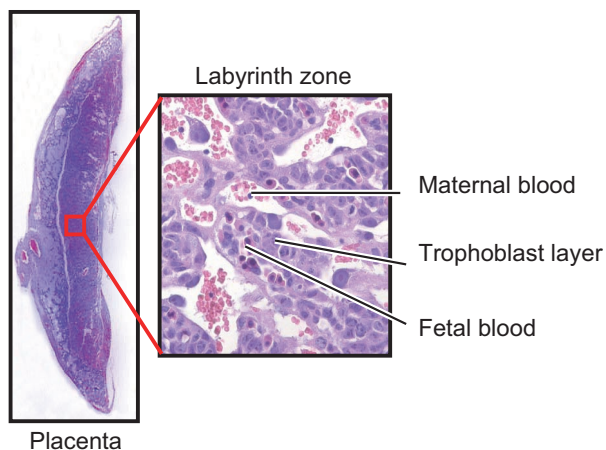


Fig. 2 Structure of placenta

### 胎盤におけるアポトーシス

正常な妊娠過程を辿っているヒトやげっ歯類の胎盤では、妊娠中期から後期にかけて様々なタイプの構成細胞にアポトーシスが認められ、胎盤の発育とターンオーバーおよび分娩に重要な役割を果たしていると考えられている (Smith et al., 1997a ; Halperin et al., 2000; Waddell et al., 2000 ; Jurisicova et al., 2005)。正常胎盤では、妊娠の経過に伴い、細胞増殖やアポトーシスを制御する多様な遺伝子 (p53 を含む) の発現が報告されており (Ress et al., 1999 ; Ishihara et al., 2000 ; Levy et al., 2000 ; Ka et al., 2003), 胎盤構成細胞の増殖と死はこれらの遺伝子によって厳密に制御されていると推察されているが、その詳細については不明である。

一方、ヒトでは、胎盤におけるアポトーシスの増加が子宮内胎児発育遅延や流早産等と密接に関連していることが報告されている (Smith et al., 1997b ; Kokawa et al., 1998 ; Ishihara et al., 2002)。また、実験動物でも、1990年代後半以降、NG-nitro-L-arginine methyl ester (Miller et al., 1996), lipopolysaccharides (Ejima et al., 2000) あるいは glucocorticoides (Waddell et al., 2000) の母体暴露

によって、胎児発育遅延、早産あるいは胚吸収の増加と同時に胎盤でアポトーシスが增加することが報告されている。このように、胎盤は内分泌異常、炎症性サイトカインおよび酸化ストレスに感受性が高く、こうした刺激によって惹起されたアポトーシスの増加が胎盤機能を障害し、さらには胎児の成長を阻害すると考えられている。

胎盤内で実験的にアポトーシスが誘導される部位には化学物質によってある程度特異性があり (Miller et al., 1996 ; Ejima et al., 2000 ; Waddell et al., 2000) (Table 1), 化学物質によってアポトーシスの誘導経路が異なっている可能性を示唆している。後述する DNA 傷害物質によるアポトーシスは迷路部栄養膜細胞にほぼ限局して観察されるが、これは栄養膜細胞の増殖活性が高く、DNA 合成が盛なことと関連しているものと考えられる。

Table 1. Apoptosis induction in mouse or rat placenta

| Distribution of | Agent   |
|-----------------|---|
| Labyrinth       | Adrenomedullin antagonist, Ara-C, Bestatin, Ethylnitrosourea, 6-Mercaptopurine, T-2 toxin |
| Basal           | Dexamethasone, LPS  |
| Decidua         | L-NAME, LPS   |

胎盤におけるアポトーシスの発現の増加については、子宮内胎児発育遅延を呈したヒトの胎盤で Fas (Neale and Mor, 2005) あるいは p53 (Levy et al., 2002) の関与を、また、lipopolysaccharides 投与マウスの胎盤で Fas の関与 (Ejima et al., 2000) を、それぞれ指摘する報告がみられるが、アポトーシスの発現機序の詳細については不明である。

### Genotoxic stress と胎盤毒性

胚・胎児は DNA 傷害物質投与や放射線照射等の genotoxic stress に感受性が高く、genotoxic stress は胎児組織に p53 依存性のアポトーシスや細胞周期停止を誘発し、これが先天異常の原因になると考えられている (Katayama et al., 2000 ; Wang et al., 2000 ; D' Sa-Eipper et al., 2001 ; Katayama et al., 2002a ; Yamauchi et al., 2004 ; Ueno et al., 2006)。し

かし、胎盤に対する genotoxic stress の作用については、つい最近我々の研究グループが報告するまで、ほとんど注目されることはなかった。

Genotoxic stress は一般に何らかの胎盤毒性を示すが、必ずしもアポトーシスの増加を伴う訳ではない。例えば、妊娠マウスに  $\gamma$  線を照射すると、胎児神経前駆細胞の過剰なアポトーシスによる中枢神経形成異常が惹起される。しかし、胎盤では、栄養膜細胞の増殖抑制が認められるものの、アポトーシスの有意な増加は認められない。また、5-Azacytidine (5AzC) は cytidine のアナログで、DNA のメチル化阻害や DNA との付加体形成により DNA を傷害する。5AzC を妊娠マウス・ラット (中枢神経器官形成期) に投与すると、胎児脳の神経前駆細胞に G2/M 期での細胞周期停止 (p53 非依存性) と核分裂異常および G1・G2 期でのアポトーシス (p53 依存性) を惹起する (Ueno et al., 2006)。しかし、胎盤では、迷路部栄養膜細胞の増殖抑制と胎盤重量の有意な減少がみられるが、アポトーシスの有意な増加は認められない (Vlahovic et al., 1999)。

### (1) Ethylnitrosourea (ENU)

ENU は代表的な DNA アルキル化剤で、妊娠マウス・ラット (中枢神経器官形成期) に投与すると、胎児脳の神経前駆細胞に S 期での細胞周期停止 (p53 依存性) とアポトーシス (p53 依存性) を惹起する (Katayama et al., 2005)。同時に、胎盤でも投与直後から栄養膜細胞の増殖抑制と投与 6 時間後をピークとするアポトーシスの増加が認められ、また、胎盤迷路部の萎縮と胎盤重量の減少が観察される (Katayama et al., 2002b)。こうした栄養膜細胞への毒性作用が迷路部の機能を障害し、引いては胎児の発育を阻害するものと考えられる。また、アポトーシスの発現に先立ち、栄養膜細胞で p53 蛋白の発現の増加が認められた (Katayama et al., 2002b) ことから、ENU による栄養膜細胞のアポトーシスには、胎児脳の神経前駆細胞の場合と同様、ゲノムの守護神と称される p53 が関与していることが強く示唆された。

### (2) 1- $\beta$ -D-Arabinofuranosylcytosine (Cytosine arabinoside; Ara-C)

Ara-C は 5AzC と同様 cytidine のアナログで、DNA polymerase 阻害等によって DNA を傷害する。Ara-C を妊娠マウス・ラット (中枢神経器官形成

期) に投与すると、胎児脳の神経前駆細胞に S 期での細胞周期停止 (p53 非依存性) とアポトーシス (p53 依存性) が引き起こされる (Yamauchi et al., 2004a)。胎盤では、ENU の場合 (Katayama et al., 2002b) と同様な変化がより高度に観察された。すなわち、投与直後から栄養膜細胞の増殖抑制 (Fig. 3) と投与 6 時間後をピークとするアポトーシスの増加 (Fig. 4) が認められ、胎盤迷路部の萎縮 (Fig. 5) と胎盤重量の減少が観察された (Yamauchi et al., 2004b)。また、アポトーシスのピークに先立ち、投与 3 時間後をピークに栄養膜細胞での p53 蛋白の発現の増加が認められた (Fig. 6) (Yamauchi et al., 2004b)。そこで、アポトーシス発現の molecular pathway を解明すべく、p53 の関与を中心に、分子生物学的検索を実施した。

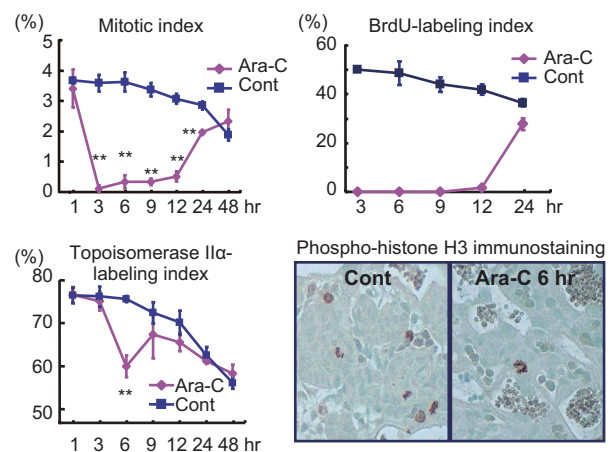


Fig. 3. Changes of proliferative activity in placental trophoblast cells following Ara-C-treatment to pregnant rats (Yamauchi et al. 2004b [modified]).

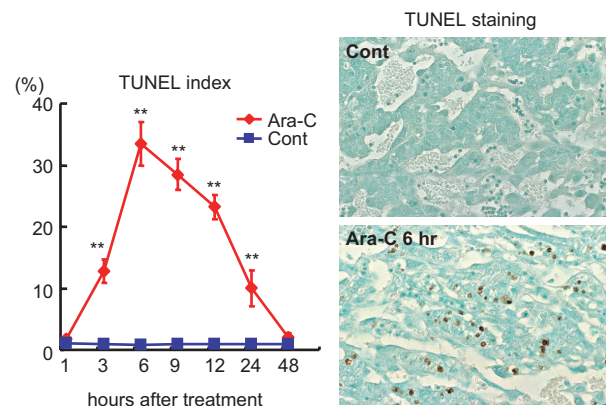


Fig. 4. Induction of apoptosis in placental trophoblast cells following Ara-C-treatment to pregnant rats (Yamauchi et al. 2004b. [modified]).

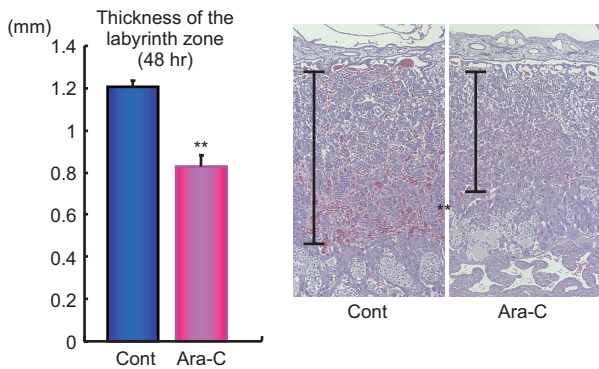


Fig. 5. Atrophy of placental labyrinth zone following Ara-C-treatment to pregnant rats (Yamauchi et al. 2004b [modified]).

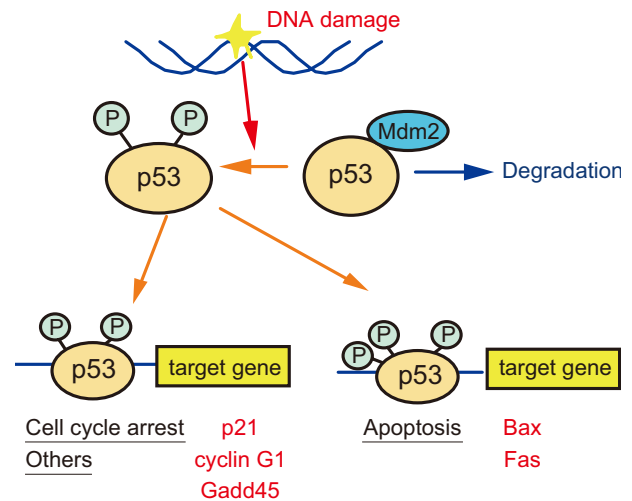


Fig. 7. p53 and its transcriptional target genes.

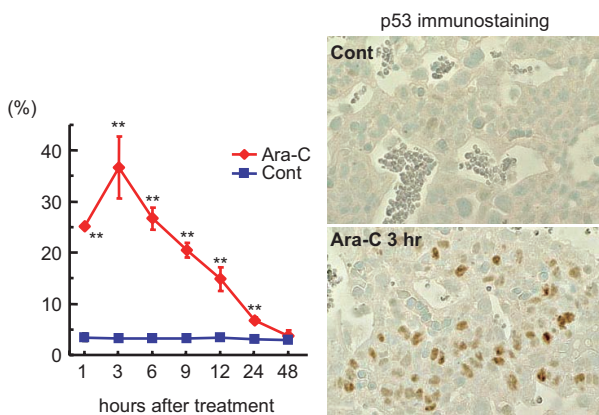


Fig. 6. Changes of p53 protein expression in placental trophoblast cells following Ara-C-treatment to pregnant rats (Yamauchi et al. 2004b [modified]).

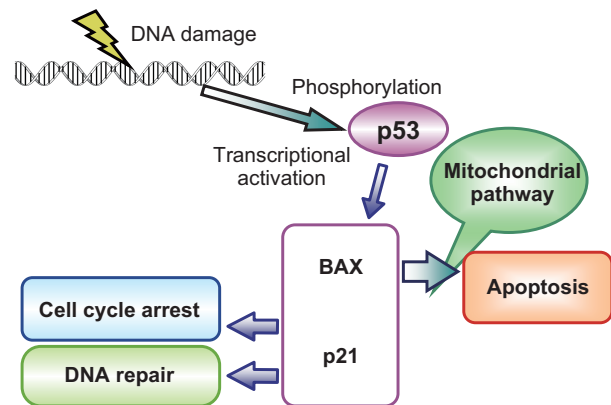


Fig. 8. Hypothesis of mechanisms involved in Ara-C-induced placental toxicity in pregnant rats.

一般にDNAが傷害されると p53 蛋白の発現の増加とリン酸化が起こる (Fig. 7)。リン酸化された p53 はその転写標的遺伝子 (主に細胞周期停止, アポトーシスおよび DNA 修復に関与) を活性化する (Fig. 7)。本実験系においても, p53 の転写標的遺伝子 (Fig. 7) の mRNA の発現の増加が認められた (Yamauchi et al., 2004b)。なかでもアポトーシスの発現に関係する Fas と Bax に着目し, Fas が関与する extrinsic pathway と Bax が関与する intrinsic pathway について検討した結果, Ara-C によって惹起される栄養膜細胞のアポトーシスには, Fig. 8 に示すように, p53 から Bax を介した intrinsic pathway (ミトコンドリア経路) が関与していることが強く示唆された (Yamauchi et al., 2007)。

### (3) T-2 toxin

T-2 toxin は *Fusarium* 属の真菌によって産生されるマイコトキシンで, 核酸および蛋白合成阻害作用を有し, リンパ造血組織, 消化管粘膜, 表皮等細胞増殖活性の高い組織にアポトーシスを惹起する (Doi and Shinozuka, 2006)。Sehata ら (2005) は T-2 toxin を妊娠ラット (中枢神経器官形成期) に投与し, 母体肝臓, 胎盤および胎児肝臓における病変形成と遺伝子発現プロファイルについて検索した。その結果, 母体肝臓 (肝細胞), 胎盤 (迷路部の栄養膜細胞) および胎児肝臓 (肝細胞と造血系前駆細胞) に共通して, アポトーシスの発現が認められた (Fig. 9)。DNA マイクロアレイ解析でも, この3組織に共通して, 酸化ストレス関連遺伝子およびアポトーシス関連遺伝子の発現の増加と脂質代謝関連遺伝子



の発現の減少が観察され (Fig. 10), 主な遺伝子の発現変化については RT-PCR でも確認された。酸化ストレス関連遺伝子, 特に HSP70 の発現の増加は, T-2 toxin によって酸化ストレスが惹起されたことを示している。酸化ストレスは細胞にアポトーシス, 増殖抑制, 転写因子活性化等を引き起こし, また, 脂質過酸化の原因となってミトコンドリアの機能を障害することが知られている。さらに, 脂質代謝関連遺伝子の発現の減少は, 酸化ストレスによって脂質代謝が阻害されたことを示唆している。

一方, アポトーシス関連遺伝子については, 母体肝臓, 胎盤および胎児肝臓に共通して, MAPK およびそれに関連した遺伝子 (MEKK1 と c-jun) の発現の増加が認められたことから, T-2 toxin 投与によって惹起された酸化ストレスが引き金となって MAPK 経路が活性化され, なかでも c-jun がアポトーシスの誘導に重要な役割を果たしていることが強く示唆された (Fig. 11)。さらに, 母体および胎児の肝臓では Bax- $\alpha$  の発現の増加も認められ, 肝臓でのアポトーシスの発現には, ミトコンドリア経路 (Fig.11) も関与しているものと考えられる。

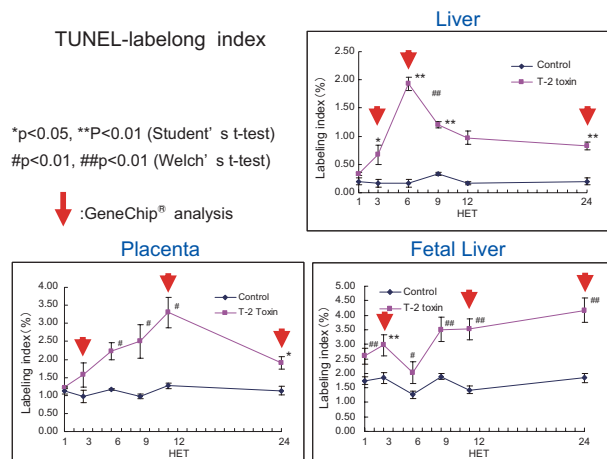


Fig. 9. Induction of apoptosis in dam's liver, placenta and fetal liver following T-2 toxin-treatment to pregnant rats (Sehata et al. 2005 [modified]).

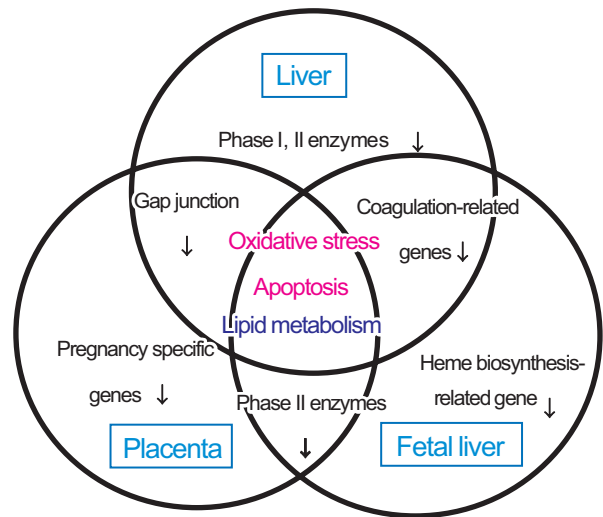


Fig. 10. Summary of microarray analysis on dam's liver, placenta and fetal liver following T-2 toxin-treatment to pregnant rats.

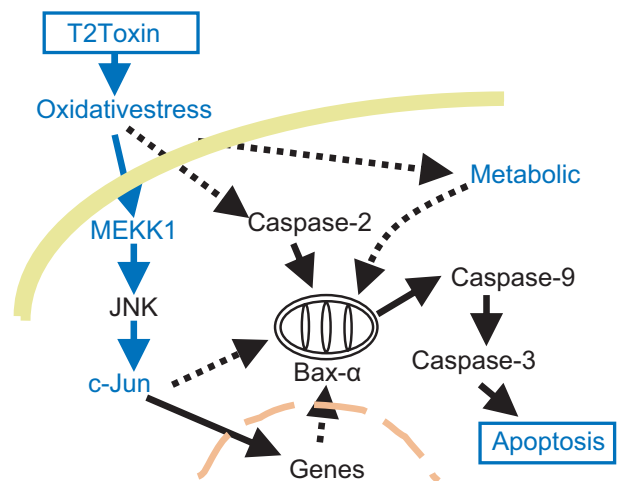


Fig. 11. Hypothesis of mechanisms involved in T-2 toxin-induced toxicity in pregnant rats (Sehata et al. 2005 [modified])

今後の課題

化学物質による胎盤毒性に関する報告は現在でも多くはないが, いずれの場合にも胎児发育障害との関連が指摘されており, 化学物質の胎児毒性を評価する上で胎盤の検索は不可欠であると考えられる。

最近我々のグループが行った DNA 傷害物質の母体暴露 (胎児中枢神経器官形成期) 実験で, 胎盤毒性の発現に細胞増殖抑制やアポトーシスが深く関与していることが示された。アポトーシスの誘導経路

については化学物質によって差異があり、今後より多くの DNA 傷害物質について検索を行い、それらの結果を比較・検討する必要がある。また、胎盤毒性の発現機序の詳細を明らかにするには、より多角的な観点から分子レベルでの検索を実施する必要がある。さらに、妊娠の時期、特に妊娠後期には母体の内部環境が顕著に変化し (de Rijk et al., 2002 ; He et al., 2005 ; He et al., 2006), こうした変化が化学物質の毒性発現様式を修飾する可能性が考えられるため、妊娠の時期を考慮に入れた検索も必要であろう。

#### 謝辞

このミニレビューを纏めるに当たって御協力頂いた東京大学獣医病理学教室の関係者各位、特に片山圭一博士、山内啓史博士および瀬畑信哉博士に深謝する。

#### 引用文献

- Bauer et al. 1998. Fetal growth and placental function. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 140:115–120.
- Cross J.C. 2006. Placental function in development and disease. *Reprod. Fertil. Dev.*, 18:71–76.
- Doi K. and Shinozuka J. 2006. T-2 toxin and apoptosis. *J. Toxicol. Pathol.*, 19:15–27.
- Ejima K. et al. 2000. Induction of apoptosis in placentas of pregnant mice exposed to lipopolysaccharides: possible involvement of Fas/ Fas ligand system. *Biol. Reprod.*, 62:178–185.
- de Rijk E.P. et al. 2002. Pregnancy dating in the rat: placental morphology and maternal blood parameters. *Toxicol. Pathol.*, 30:271–282.
- D'Sa-Eipper C. et al. 2001. DNA damage-induced neural precursor cell apoptosis requires p53 and caspase 9 but neither BAX nor caspase 3. *Development*, 128:137–146.
- Georgiades P. et al. 2002. Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placenta. *Placenta*, 23:3–19.
- Halperin R. et al. 2000. Placental apoptosis in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 50:84–87.
- He X. J. et al. 2005. Effects of pregnancy on CYPs protein expression in rat liver. *Exp. Mol. Pathol.*, 78:64–70.
- He X. J. et al. Gene expression profiles of drug-metabolizing enzymes (DEMs) in rat liver during pregnancy and lactation. *Exp. Mol. Pathol.*, in press.
- Ishihara N. et al. 2000. Changes in proliferative potential, apoptosis and bcl-2 protein expression in cytotrophoblasts and syncytiotrophoblast in human placenta over the course of pregnancy. *Eddocr. J.*, 47:317–327.
- Ishihara N. et al. 2002. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placenta complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 186:158–166.
- Juriscicova A. et al. 2005. Molecular mechanisms of trophoblast survival: from implantation to birth. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 75:262–280.
- Ka H. and Hunt J. S. 2003. Temporal and special patterns of expression of apoptosis in human placenta. *Am. J. Pathol.*, 163:413–422.
- Katayama K. et al. 2000. Teratologic studies on rat perinates and offsprings from dams administered with ethylnitrosourea (ENU). *Exp. Anim.*, 49:181–187.
- Katayama K. et al. 2002a. Expression of p53 and its transcriptional target genes mRNAs in the ethylnitrosourea-induced apoptosis and cell cycle arrest in the fetal central nervous system. *Histol. Histopathol.*, 17:715–720.
- Katayama K. et al. 2002b. Ethylnitrosourea induces apoptosis and growth arrest in the trophoblastic cells of rat placenta. *Biol. Reprod.*, 67:431–435.
- Katayama K. et al. 2005. Ethylnitrosourea induces neuronal progenitor cell apoptosis after S-phase accumulation in a p53-dependent manner. *Neurobiol. Dis.*, 18:218–225.
- Kokawa K. et al. 1998. Apoptosis in human

- chorionic villi and deciduas during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester. *Placenta*, 19:21–26.
20. Levy R. and Nelson D.M. 2000. To be, or not to be, that is the question. Apoptosis in human trophoblast. *Placenta*, 21:1–13.
  21. Levy R. et al. 2002. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 186:1056–1061.
  22. Miller M. J. et al. 1996. Fetal growth retardation in rats may result from apoptosis: role of peroxynitrite. *Free Radic. Biol. Med.*, 21:619–629.
  23. Moffett A. and Loke C. 2006. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat. Rev. Immunol.*, 6:584–594.
  24. Neale D. M. and Mor G. 2005. The role of Fas mediated apoptosis in preeclampsia. *J. Perinat. Med.*, 33:471–477.
  25. Ress W. D. 1999. Expression of the growth arrest genes (GAS and GADD) changes during organogenesis in the rat fetus. *J. Nutr.*, 129:1532–1536.
  26. Rossant J. and Cross J.C. 2001. Placental development: Lessons from mouse mutants. *Nature Rev. Genetics*, 2:538–548.
  27. Sehata et al. 2005. Microarray analysis of T-2 toxin-induced liver, placenta and fetal liver lesions in pregnant rats. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 57:15–28.
  28. Simmons D. G. and Cross J. C. 2005. Determination of trophoblast lineage and cell subtype specification in the mouse placenta. *Dev. Biol.*, 284:12–24.
  29. Smith S. C. et al. 1997a. Placental apoptosis in normal human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177:57–65.
  30. Smith S.C. et al. 1997b. Increased placental apoptosis in intrauterine growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177:1396–1401.
  31. Ueno M. et al. 2006. Cell cycle and cell death regulation of neural progenitor cells in the 5-azacytidine (5AzC)-treated developing fetal brain. *Exp. Neurol.*, 198:154–166.
  32. Vlahovic M. et al. 1999. Changes in the placental and in the rat embryo caused by the demethylating agent 5-azacytidine. *Int. J. Dev. Biol.*, 43:843–846.
  33. Waddell B. J. et al. 2000. Apoptosis in rat placenta is zone-dependent and stimulated by glucocorticoids. *Biol. Reprod.*, 63:1913–1917.
  34. Wang B. et al. 2000. Prenatal radiation-induced limb defects mediated by Trp53-dependent apoptosis in mice. *Radiat. Res.*, 154:673–679.
  35. Watson E. D. and Cross J. C. 2005. Development of structures and transport functions in the mouse placenta. *Physiology (Bethesda)*, 20:180–193.
  36. Yamauchi H. et al. 2004a. Involvement of p53 in 1-β-D-arabinofuranosylcytosine-induced rat fetal brain lesions. *Neurotox. Teratol.*, 26:579–586.
  37. Yamauchi H. et al. 2004b. Involvement of p53 in 1-β-D-arabinofuranosylcytosine-induced trophoblastic cells and impaired proliferation in rat placenta. *Biol. Reprod.*, 70:1762–1767.
  38. Yamauchi H. et al. 2007. The essential role of p53 in trophoblastic apoptosis of the developing rodent placenta induced by treatment with a DNA-damaging agent. *Apoptosis*, in press.

## 発行人の交代について

先般開催されました第 63 回評議員会ならびに第 144 回及び第 145 回理事会での理事改選に伴い、今回、長井伸也常務理事に発行人を引き継ぐこととなりました。今後も、研究所内外の研究活動等をご理解いただくための重要な広報活動のひとつとして「日生研たより」を発行してまいります。これまでの本誌のご高覧に対しまして、改めて感謝申し上げますとともに、新発行人になりましても、変わらぬご指導とご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

(前発行人 井土俊郎)

## お知らせ(1)

当研究所の第63回評議員会ならびに第144回及び第145回理事会が、去る平成19年5月24日に開催され、平成18年度の事業報告及び収支決算報告が承認・可決されると共に、任期満了に伴う理事、監事及び評議員の選任が行われました。その結果、下記の通り承認・決定されましたのでお知らせいたします。

### 1. 評議員

|            |            |           |            |       |       |
|------------|------------|-----------|------------|-------|-------|
| 橋本 勉       | 大谷 明       | 高橋 英司     | 波岡 茂郎      | 上原 伸美 | 上之菌 博 |
| 柏崎 守       | 藤田 陽偉      | 信國 卓史     | 林 研        | 真板 敬三 | 菅野 茂  |
| 小野憲一郎      | 岩倉洋一郎      | 三田村圭二     | 明石 博臣      | 小川 博之 | 田中 浩正 |
| 笹川 千尋 (新任) | 梅村 孝司 (新任) | 小沼 操 (新任) | 井玉 俊郎 (新任) |       |       |

### 2. 理事・監事

| 氏名         | 役職   | 担当           | 氏名    | 役職 |
|------------|------|--------------|-------|----|
| 上田 進       | 理事長  |              | 板倉 智敏 | 理事 |
| 布谷 鉄夫      | 常務理事 | 研究(所長), 受託事業 | 土井 邦雄 | 理事 |
| 吉村 巖雄      | 常務理事 | 管理           | 永村 武美 | 理事 |
| 矢澤 肇 (新任)  | 常務理事 | 実験動物         | 小澤 義博 | 監事 |
| 長井 伸也 (新任) | 常務理事 | 研究, 企画学術     | 長谷川篤彦 | 監事 |

## お知らせ(2)

### ●創立60周年記念シンポジウムの開催について

財団法人日本生物科学研究所の創立60周年を記念して、下記の内容でシンポジウムを開催いたします。

人獣共通感染症研究の第一人者であられる先生方にご講演頂くことになっております。実りあるシンポジウムにするためにも、是非多数の皆様のご参加をお待ちしております。なお参加費は無料となります。

### 記

タイトル: 「新興・再興するヒトと動物の共通感染症—その現状と対策を探る」

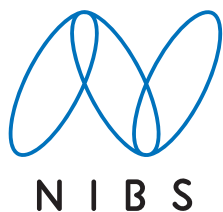
内容: ウエストナイルウイルス感染症, 日本脳炎, 狂犬病, トリインフルエンザ, 腸管出血性大腸菌 O157 感染症, サルモネラ感染症等の人獣共通感染症に関する基礎研究と制御対策に関する講演

日時: 2007年10月2日(火) 10:00~16:50

会場: 東京大学弥生講堂(一条ホール)

詳細は弊所ホームページをご覧ください UTL: <http://nibs.lin.go.jp>

お問い合わせ先: 企画学術部 Tel: 0428-33-1056, Fax: 0428-33-1036, E-mail: [info@nibs.lin.go.jp](mailto:info@nibs.lin.go.jp)



——テーマは「生命の連鎖」——  
生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを心よいリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士の揮毫

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(隔月1回発行)  
(通巻545号) 平成19年6月25日印刷 平成19年7月1日発行(第53巻第4号)  
発行所 財団法人日本生物科学研究所  
〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1  
TEL0428(33)1056(企画学術部) FAX0428(31)6166  
発行人 長井伸也

編集室 委員/小山智洋(委員長), 中村圭吾, 川原史也  
事務/企画学術部

印刷所 株式会社 精興社  
(無断転載を禁ず)