

胎盤の剥離・誘導を促すシグナル物質が発見されました

(独)農研機構畜産草地研究所では胎盤剥離・排出を担う未知のシグナル物質の探索を行いました。その結果、胎子胎盤を子宮から剥離し体外に排出する際に働くシグナル物質を世界で初めて発見し、さらに従来分娩誘起法に胎盤剥離処置を追加することで昼の時間帯での胎盤停滞のない分娩誘起技術の開発に成功しました。ここではその概要を紹介いたします。

1. 胎盤停滞の現状

牛の分娩は昼夜を問わず起こります。畜産農家にとっても獣医師にとっても深夜の分娩介護はつらい仕事です。そのうえ深夜の分娩には立ち会えない場合も多く、適切な分娩介護ができずに新生子牛が死亡するケースが多く見られ(年に約 5 万頭)、時には母牛まで失うこともあります。

これまでも、プロスタグランジン(PG)の投与により昼に分娩させることはある程度可能でした。しかしこの技術の場合、分娩後に胎子胎盤が母胎盤から剥離しないで子宮内に残存し、12 時間以上経過しても排出されないいわゆる胎盤停滞(後産停滞)が起こりやすく、母牛の産後の回復が思わしくありませんでした。胎盤停滞の発生率は 7~15%とされています。胎盤停滞になると飼料の摂取が減少し、乳生産が低下する他、発熱やケトosis のリスクが上昇し、さらには子宮回復の遅れや子宮内膜炎の増加により繁殖成績が悪化します(初回授精の遅延、授精回数増加、妊娠率の低下等)。全身症状に及んだ場合は廃用になる恐れもあります。アメリカの試算では胎盤停滞 1 例当たり 3 万円強の経済的損失が出るとされています。

胎盤停滞は多要因疾病と考えられており、発生要因として分娩誘起、早産、多胎妊娠、難産、ビタミン E やセレンといった栄養素の不足、ウイルス感染、妊娠維持のための免疫抑制の解除不全、胎盤の抗酸化能の減少、ホルモンバランスの乱れなどが挙げられています。しかし残念なことに、「胎盤停滞の確実かつ有効な治療法」はないのが現状です。停滞した胎盤は放置すると強烈な臭いを発することもあり、子宮の中に手を入れて胎盤を引きはがして取り出すこともなされていますが、胎盤が全て取り切れる保証はなく、またその時点で胎盤の接着が緩んでいないため無理に剥がすことになり子宮を傷つけ、さらに子宮内感染の原因ともなりますので、あまり勧められる手法ではありませんし、施術者も大変です。

2. 胎盤排出のシグナル物質の探索

胎盤は胎子を娩出すれば不用になるので、子宮を次回の受胎・妊娠可能な状態に回復させるためには早急に体外に排出される必要があります。一方、胎子の娩出前に胎盤機能が失われると、胎子は酸欠状態になり死亡する可能性があります。このことから胎子の娩出と胎盤の剥離・排出は別のメカニズムによると予想されました。

胎盤停滞は胎盤を剥離排出する生理的なメカニズムのどこかに不具合が生じ、そのため結果として胎盤が出ない病態が胎盤停滞と理解されます。PG を用いた分娩誘起では高率で胎盤停滞が発生すること、さらに胎盤停滞牛の血中に高濃度の PG が観察されることから、胎子を娩出させるシグナルと胎盤を排出するシグナルは別と予想されました。

実験的に胎盤停滞牛を作成すると、停滞牛は胎盤を出そうと盛んに力むのですが胎盤は出ないという状況になります。つまり胎盤が子宮から剥げない限りいくら力んでも胎盤は出ないということで、胎盤停滞の根本は胎盤の分離不全であり、停滞牛では胎子胎盤(後

産)と子宮(母胎盤)の分離システムが損なわれていることを示していると考えました。

胎子の娩出後の胎子側の胎盤(胎子胎盤)と母体側の胎盤(母胎盤)の分離メカニズムには既に幾つかもモデルがあります。まず一つは母親にとって胎子は免疫的には異物ですが、妊娠中は免疫反応が抑えられています。しかし胎子が娩出された後に子宮内に残った胎子胎盤はその時点で異物として認識されるようになり、白血球などにより免疫的攻撃を受けて排除されるというモデルです。もう一つは胎子胎盤と母胎盤はコラーゲンにより接着されているので、胎子の娩出後にコラーゲンを分解する酵素が働いて胎子胎盤が剥離するというモデルです。胎子の娩出後子宮内に残った臍帯を経由してコラーゲン分解酵素を注入することにより胎盤停滞が治療できるとするものです。また、生体内コラーゲン分解酵素(MMP)活性が胎盤停滞牛の胎盤では正常に排出された胎盤より低いことも報告されています。

そこで、後者に注目し、コラーゲン分解酵素を活性化するシグナルがあると予想し試験を進めました。

3. オキソアラキドン酸の機能

MMP は主に線維芽細胞で生産されていることから、胎盤から繊維芽細胞を調製して MMP を活性化する物質を探しました。分娩は胎子の副腎皮質ホルモン放出で始まり、それを受けて胎盤ではアラキドン酸が細胞膜から切り出され、それを材料に PG が合成されます。そこで胎盤剥離シグナルもアラキドン酸由来と予想し、アラキドン酸およびアラキドン酸代謝物の MMP 活性化能を前記の胎盤由来線維芽細胞を用いて検討しました。その結果、アラキドン酸およびそのケトン誘導体であるオキソアラキドン酸(oxoETE)に胎盤線維芽細胞の MMP を活性化する機能があることを発見しました。オキソアラキドン酸は生体内に存在が知られている天然物質で、MMP 活性化能はアラキドン酸より強いことがわかりました。

次に、オキソアラキドン酸が家畜において実際に胎盤剥離誘導効果があるかどうかを調べました。先に述べたように PG を用いて分娩誘起した場合、高率で胎盤停滞が発生します。そこで試験的にこの方法で胎盤停滞牛をつくりオキソアラキドン酸の効果を検証しました。分娩予定 8 日前にデキサメタゾンを経皮下注射し、翌日 PG を筋肉内注射して分娩を誘起しました(デキサメタゾンは分娩時刻の調節のため使用)。胎子の娩出後に頸静脈からオキソアラキドン酸を注入したところ、6 頭中 5 頭で処置後 7 時間以内に胎盤が排出されました。一方、胎子の娩出後オキソアラキドン酸を注入しなかった 6 頭は全て胎盤停滞となりました。この結果から、オキソアラキドン酸がウシにおいて胎盤剥離誘導効果を持つことが確かめられました。オキソアラキドン酸注射により胎盤を排出したウシはその後全て受胎し、かつ胎盤停滞牛で見られる乳量の低下もありませんでした。

オキソアラキドン酸が生体において胎盤剥離シグナルとして働いているとすると、自然分娩したウシで検出できる可能性があります。そこで自然分娩した母牛の血液を胎盤が排出されるまで連続採血し、血中のオキソアラキドン酸の有無を調べました。その結果、オキソアラキドン酸は胎盤の排出に先立って母牛血中に現れることが分かり、オキソアラキドン酸による胎盤剥離誘導メカニズムを強く支持しました。

このように、この研究では未知であった胎盤剥離誘導シグナル(信号物質)を明らかにしただけではなく、自然な胎盤剥離過程を再現することで、これまで決め手のなかった胎盤停滞の新たな治療法の開発につながると考えられます。また分娩誘起法と組み合わせることにより胎盤停滞のない昼分娩誘導技術の開発の可能性も期待されます。