

2023年12月14日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
国立大学法人熊本大学

ヒト胎盤の発生・分化を調節する新たな仕組みを解明
—胎盤の異常を伴う周産期疾患の病態解明、治療法や予防手段の開発に期待—

【発表のポイント】

- ヒトの胎盤形成を調節する仕組みについてはあまり理解が進んでいませんでした。
- ヒト胎盤幹（TS）細胞^{注1}を用い、遺伝子工学的技術によって網羅的に遺伝子の機能を欠失させることで、胎盤の発生や分化に重要な遺伝子を多数同定することに成功しました。
- 胎盤の機能障害を原因とする周産期疾患の病態解明やその治療法、予防法の開発への応用が期待できる成果です。

【概要】

胎盤の形成障害や機能の異常は、妊娠中の様々な病気と関連しています。しかしこれまでの胎盤研究は、主に動物実験から得られた知見に基づいており、どの程度ヒトに当てはまるのかについては明確ではありませんでした。

東北大学大学院医学系研究科婦人科学分野 清水孝規大学院生、齋藤昌利教授、情報遺伝学分野 小林枝里助教、有馬隆博名誉教授、熊本大学発生医学研究所胎盤発生分野 岡江寛明教授らのグループは、独自に樹立に成功したヒト胎盤幹（TS）細胞を用い、ヒト胎盤の発生や分化に必須である遺伝子を系統的、網羅的に探索し、その制御機構の全体像を明らかにしました。特に、胎盤の分化において中心的な役割を果たす転写因子^{注2}である DLX3^{注3}と GCM1^{注4}の作用機序について、その全体像を明らかにしました。本研究の成果は、ヒト胎盤の発生、分化における作用機序について基礎的な理解を深めるだけでなく、周産期医学に広く貢献し、母児双方の健康に役立ちます。

本研究成果は日本時間 2023年12月12日（火）午前5時（米国東部時間12月11日（月）午後3時）米国科学アカデミー紀要 PNAS に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

胎盤は、妊娠中の胎児の正常な発育に不可欠であり、また母体の健康維持のために重要な臓器です。この胎盤の形成障害や機能の異常は、様々な妊娠中の病気と関連しています。これまでの胎盤研究は、主に動物実験から得られた知見に基づいていました。しかし、動物種により胎盤の形態や構成する細胞が大きく異なるため、実験動物で明らかとなった細胞の働きやその作用機序（遺伝子機能）がどの程度ヒトに当てはまるのかについては明確ではありませんでした。

ヒト胎盤は、おもに 3 種類の栄養膜細胞から構成されます（図 1）。未分化な細胞性栄養膜（CT）細胞、母体から胎児へ栄養や酵素を運搬する働きを担う合胞体栄養膜（ST）細胞、そして子宮内に浸潤し、母体からの血液を胎盤に取り込む血管の形成を担う絨毛外栄養膜（EVT）細胞です。これまで、栄養膜細胞の分化を制御する仕組みはほとんど明らかにされていませんでした。

今回の取り組み

東北大学大学院医学系研究科の婦人科学分野 清水孝規（しみず たかのり）大学院生、齋藤昌利（さいとう まさとし）教授、情報遺伝学分野 小林枝里（こばやし えり）助教、有馬隆博（ありまたかひろ）名誉教授、熊本大学発生医学研究所胎盤発生分野 岡江寛明（おかえひろあき）教授らのグループは、これまでに世界で初めてヒト胎盤幹（TS）細胞を樹立することに成功し、この細胞がヒト胎盤の研究に有用であることを報告してきました（Okoe et al., Cell Stem Cell 2018, Takahashi et al., PNAS 2019, Kobayashi et al., Nat Commun 2022 など）。今回、研究グループは、この TS 細胞に遺伝子工学的技術である CRISPR スクリーニング法^{注5}を応用することで、数百の遺伝子を対象にした遺伝子機能解析を行い、胎盤の発生、分化に必要な遺伝子を、系統的に同定しました（図 2）。その結果、多数の転写因子が胎盤の形成に重要であることを明らかにし、特に DLX3 と GCM1 は、ST 細胞と EVT 細胞の両方の細胞への分化に、中心的な役割を果たすことを明らかにしました。さらに本研究では、網羅的なエピゲノム解析^{注6}を行い、DLX3 と GCM1 がどのような仕組みで分化を制御するのかについても解析を行いました。その結果、両者は標的遺伝子の活性エンハンサー領域^{注7}に結合することで、下流の遺伝子の発現を促し、栄養膜細胞の分化を制御することが明らかとなりました（図 3）。

従来の絨毛癌由来細胞株を用いた研究では、DLX3 と GCM1 は相反しながら働いているとされてきましたが、本研究では、ヒト胎盤の分化において両者はむしろ協調的に作用するという新しい仮説が提唱されました。また、二つの転写因子は、マウスの胎盤においては異なった働きをしており、動物種ごとに胎

盤の発生と分化の機序が異なっていることが示唆されました。

今後の展開

本研究の成果は、ヒト胎盤細胞の発生、分化における分子機序の基礎的な理解を深めるだけでなく、周産期疾患（妊娠高血圧症候群や子宮内胎児発育不全など）の病態解明やその治療法、予防法の開発への応用が期待できます。さらに、哺乳類の胎盤の多様化をもたらした分子機構の理解にも役立つと考えられます。

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）（課題番号：JP19gm1310001）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の成育疾患克服等総合研究事業（Birthday）（課題番号：JP 23gn0110072）、科学研究費助成事業（JP21K16782、JP23K08838、JP21H04834、JP19H05757、JP21H03072）等により行われました。

【用語説明】

- 注1. ヒト胎盤幹（TS）細胞：胎盤の中に存在する、高い増殖能と分化能を持つ未分化な幹細胞。ヒト TS 細胞の培養法は、当研究室が独自に確立し、国内外で広く利用されている。
- 注2. 転写因子：特定の DNA 配列を認識し、様々なタンパク質を呼び寄せて遺伝子の発現を調整するタンパク質。
- 注3. DLX3：Distal-less homeobox 3 の略。ヒト・マウスにおいて、頭頸部の発生に重要な働きを担っている。これまでに、ヒト胎盤での働きについては、報告されていなかった。
- 注4. GCM1：Glial cells missing homolog 1 の略。マウスの胎盤形成において、重要な役割を担っている。ヒト胎盤では ST 細胞の分化に関与していることが示唆されていた。
- 注5. CRISPR スクリーニング：遺伝子工学技術の一つで、大規模な遺伝子機能の系統的な探索を可能にしている。細胞または生物において多数の標的遺伝子に変異を導入し、その表現型に基づき標的遺伝子の機能を明らかにすることができる。
- 注6. エピゲノム：DNA やクロマチンへの後天的な化学修飾など、ゲノムを修飾するものの総称で、遺伝子の発現制御に関わる。
- 注7. 活性エンハンサー領域：ある遺伝子の発現を促すための領域。通常、遺伝子から離れたところに存在し、転写因子がエンハンサー領域に結合す

ると、遺伝子を発現するために必要な様々なタンパクを呼び寄せ、遺伝子の発現を促している。

【論文情報】

タイトル : CRISPR screening in human trophoblast stem cells reveals both shared and distinct aspects of human and mouse placental development

(ヒト栄養膜幹細胞を用いた胎盤細胞の分化誘導の分子メカニズムに関する研究)

著者 : 清水孝規、大池輝、小林枝里、関谷麻杜、小林記緒、柴田峻、濱田裕貴、齋藤昌利、八重樫伸生、須山幹太、有馬隆博*、岡江寛明*

*責任著者 : 熊本大学発生医学研究所胎盤発生分野 教授 岡江寛明 (おかえひろあき) ・ 東北大学大学院医学系研究科情報遺伝学分野 名誉教授 有馬隆博 (ありま たかひろ)

掲載誌 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

DOI : 10.1073/pnas.2311372120

URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2311372120>

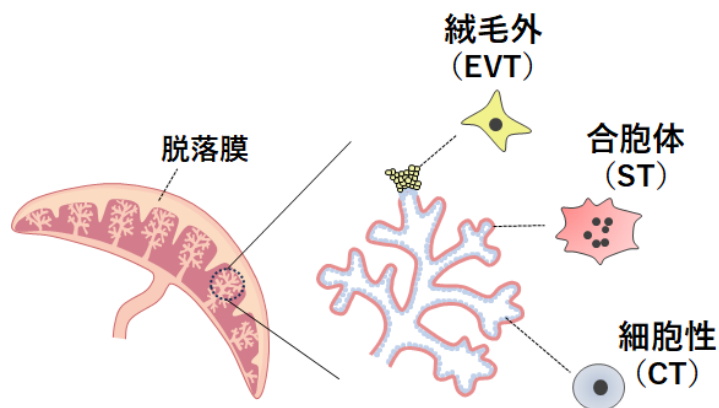


図1 ヒト胎盤を構成する栄養膜細胞

胎盤は、3種類の栄養膜 (CT、ST、EVT 細胞) により、構成されている。CT細胞は、高い増殖能をもち、ST および EVT 細胞に分化する。ST 細胞は、母体と胎児の間でガスや栄養の交換を行う。EVT 細胞は、母体側の組織に侵入し、子宮内の血管をリモデリングして太い血管につくりかえる。

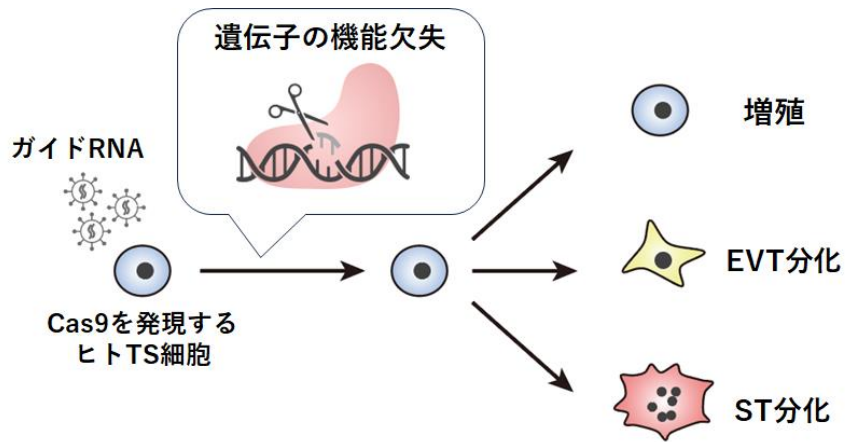


図2 CRISPRスクリーニング法

TS細胞において標的遺伝子の機能を欠失させ、表現型に基づき、その機能を明らかにすることができる。本研究では、ヒトTS細胞の増殖およびST、EVT細胞の分化に重要な遺伝子を網羅的に同定した。

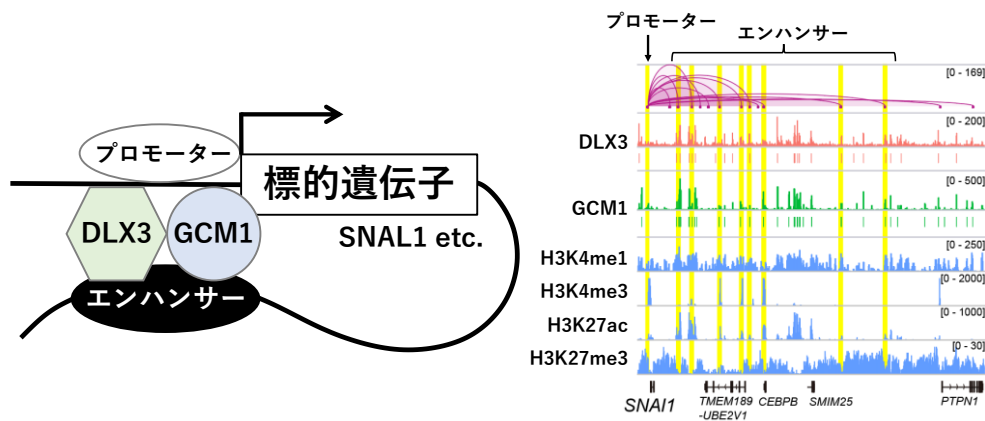


図3 胎盤の分化に必須の遺伝子の発現調節機構

DLX3とGCM1は、ST細胞とEVT細胞の両方の細胞への分化に、中心的な役割を果たす。両者は標的遺伝子の活性エンハンサー領域に結合することで、下

流の遺伝子の発現を誘導し、栄養膜細胞の分化を制御している。図は DLX3 および GCM1 の下流遺伝子である SNAI1 のエピゲノム状態を示す

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科情報遺伝学分野
名誉教授 有馬 隆博(ありま たかひろ)

TEL:022-717-7844

Email:tarima@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
東北大学病院広報室

TEL:022-717-8032

FAX:022-717-8931

Email:press@pr.med.tohoku.ac.jp

熊本大学総務部総務課広報戦略室

TEL:096-342-3269

FAX:096-342-3110

Email:sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp