

【目的】 妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy : HDP) は、妊娠 20 週以降の高血圧を主徴とする疾患であり、発症頻度は全妊婦の約 10%にもおよぶ。HDP の病因としては、胎盤を構成する栄養膜細胞の分化・機能異常が有力視されているが、詳細なメカニズムは不明である。我々は最近、妊娠初期のヒト胎盤より栄養膜幹細胞 (TS 細胞) を樹立することに成功した。ヒト TS 細胞は、胎盤を構成するあらゆる栄養膜細胞へと分化する能力を持つため、ヒト胎盤研究のための優れたモデルとなる。本研究では、この技術を発展させ、HDP のモデル細胞を作製することにより、その発症機構に迫ることを目的とした。

【方法および結果】

1. 妊娠初期の栄養膜細胞において特異的に発現する転写因子の同定

我々が確立した TS 細胞の培養技術を用い、妊娠末期の栄養膜細胞より TS 細胞の樹立を試みたが、細胞株は得られなかった。妊娠末期の栄養膜細胞から TS 細胞が得られない原因を探るため、妊娠初期と末期の栄養膜細胞の RNA-seq 解析を行った。その結果、妊娠末期と比べ、妊娠初期の栄養膜細胞において 10 倍以上高い発現を示す転写因子を 5 遺伝子同定した (*BRDT*, *DPPA4*, *SALL4*, *SOHLH2*, *ZFP42*)。さらに、ヒト iPS 細胞の誘導に用いられる *LIN28A* が、妊娠初期の栄養膜細胞において特異的に発現していることを見出した。

2. 妊娠末期の栄養膜細胞を用いた TS 細胞の樹立

RNA-seq 解析によって同定した 6 遺伝子をレンチウイルスベクターに組み込み、妊娠末期の栄養膜細胞に導入することで TS 細胞の誘導を試みたが、細胞株は得られなかった。そこで、iPS 細胞の誘導効率を高めることが知られている *MYC* を加えて再度実験を行ったところ、TS 細胞を誘導することに成功した。さまざまな遺伝子の組み合わせで実験を繰り返し、妊娠末期の栄養膜細胞から TS 細胞を誘導するためには、*SALL4* と *MYC* が必要であることを突き止めた (図)。この手法を用い、HDP 胎盤 3 例、正常胎盤 7 例より TS 細胞を樹立することに成功した。

3. TS 細胞を用いたオルガノイドの作製

HDP の病態を詳しく解析するためには、試験管内でヒト胎盤様構造を再現する必要がある。そのため、正常 TS 細胞を用いたオルガノイドの作製を試みた。まず、TS 細胞をマトリゲルに包埋し、通常の TS 細胞用の培地を用いて培養を行ったが、大部分の細胞が合胞体性栄養膜細胞へと分化してしまい、オルガノイドは得られなかった。そこで、培地に含まれる増殖因子や小分子化合物の組み合わせを変えて検討を重ねたところ、未分化細胞と合胞体性栄養膜細胞からなるオルガノイドを作製することに成功した。

妊娠末期の栄養膜細胞より樹立した TS 細胞

