

ヒト胎盤幹細胞三次元培養モデルを用いた妊娠合併症の分子機構の解明

近年の晩婚化と高齢妊娠の増加を背景に、妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）などの妊娠合併症の発症頻度は増加している。HDPは、胎盤を構成する栄養膜細胞の分化・機能異常によって引き起こされると推測されているが、詳細なメカニズムは不明であり、有効な治療法も確立されていない。本研究では、我々が確立したヒト栄養膜幹細胞（TS細胞、文献1）の培養技術を発展させ、HDPのモデル細胞を作製することで、その発症機構に迫ることを目的とした。HDPは妊娠中期以降に発症する疾患であるが、従来の手法では、妊娠初期の胎盤からしかTS細胞を樹立することは出来なかった。そこで本研究では、まず妊娠初期と満期の胎盤から単離した栄養膜細胞のRNA-seq解析を行い、前者で特異的に発現する転写因子を複数同定した。次に、これらの転写因子をレンチウイルスベクターに組み込み、様々な組み合わせで満期の栄養膜細胞に導入した。その結果、転写因子SALL4の一過性発現により、満期の栄養膜細胞からTS細胞を誘導可能であることを見出した。この技術を用い、複数のHDP由来の胎盤より疾患TS細胞を樹立することに成功した。さらに、疾患TS細胞をマトリゲル中で培養することにより、オルガノイドを作製することにも成功した。現在、作製したオルガノイドの構造や遺伝子発現について解析を進めている。本研究で樹立した疾患TS細胞は、HDPの発症機構の解明だけでなく、予防法や治療法の開発にも役立つと期待される。