

〈4〉妊娠成立維持機構としての絨毛外トロフォブラスト分化の制御に関わる遺伝子群の同定

福嶋 恒太郎

九州大学医学部附属病院周産母子センター

絨毛外絨毛細胞(EVT)の細胞死や機能異常が流産や妊娠中毒症など妊娠維持機構の破綻と考えられる疾患の病態形成に関わっている可能性が示唆され、またEVTの機能分化は妊娠における免疫学的寛容樹立やその維持に深く関与しているとも考えられている。その機構はいままで不明であったが、我々は一連の研究により脱落膜や子宮内膜に存在する液性因子が細胞外マトリックスとの相互作用のもとでEVT分化を制御している可能性を明らかにしてきた。そこで、本研究ではEVTの細胞分化にかかわる因子を決定するとともにこれがEVTにもたらす遺伝子変化を明らかにすること、さらにその生物学的意義をin vivoで検証することを目的とした。

血管内皮細胞への分化についてこれに関わる因子の抽出を目的として

1) ヒトEVT不死化細胞株TCL1において液性因子による血管内皮特異的integrin分子発現の変化とその生物学的意義をリアルタイムPCR、RTPCR、免疫ブロットならびに免疫染色を用いて、2) マトリゲル添加培養時のtube-like formationを呈する際の遺伝子変化をDNAマイクロアレイを用いて、それぞれ検討した。

その結果、

1) TNF α 、VEGFは血管内皮特異的なintegrin $\alpha V \beta 3$ サブユニットの発現を誘導するとともに、これらのサブユニットからのシグナルは微小血管形成および細胞死の制御に関わること、

2) TCL1細胞が血管内皮様の形態変化 (tube-like formation) の際に、HIFの上流に存在し低酸素状態で誘導されるユビキチン関連タンパクSIAH1発現が誘導されること、

が明らかとなった。

以上よりTNF α 、VEGFとintegrinによるシグナルが胎盤形成におけるEVTの浸潤のみならず血管内皮への分化制御にも関わると考えられ、また酸素濃度等によるこの機構の調節が存在することが示唆された。

HIF : Hypoxia-Inducible Factor SIAH1 : Seven In Absentia, Drosophila, Homolog Of, 1

参考文献

1. Fukushima K, et al. Investigation on the molecular regulation of Extravillous Trophoblast differentiation in placentogenesis. Proceedings of 14th Fukuoka international symposium of Perinatal Medicine, 14:65-73, 2004.
2. 福島恒太郎. 胎盤形成におけるExtravillous trophoblast(EVT)分化調節機構と妊娠中毒症. 妊娠中毒症学会25周年記念誌(印刷中)