

研究室紹介

東北大学大学院医学系研究科

情報遺伝学分野



教授 有馬 隆博

「エピジェネティクス」とは、DNA塩基配列の変化を伴わず次世代へ受け継がれる遺伝情報を指す。私たちの研究室では、エピジェネティクスに関わる生命現象の1つである「ゲノムインプリンティング (GI)」の機能的な役割について注目している。このGI現象は、卵子あるいは精子におけるDNAのメチル化が細胞の記憶となり、インプリント (刷り込み) 遺伝子の片親性発現様式を調節している。このインプリンティングの異常は、不妊症、先天異常、がん等の多くのヒト疾患に深く関わっていることが数多く報告されている。また、このGI現象は、胎盤を保有する哺乳類にしか見られないことから、胎盤の獲得と動物の進化に関与するという仮説も存在する。さらに、ヒト胎盤ではX染色体の不活性化現象や胎盤特異的なGI遺伝子が存在し、その遺伝子発現調節には、DNAメチル化以外の分子機構も存在するなど、非常にユニークなエピジェネティック制御が存在することも明らかになっている。そのため、私たちの研究室では、ヒト胎盤組織のエピジェネティックな機構、特にGIの生物学的な意義について、基礎的な研究を進めている。

ヒト胎盤研究のフロンティアを開拓

これまでヒト胎盤を研究する細胞モデルとして、絨毛癌細胞や不死化細胞などが用いられてきた。しかし、これらの細胞は、生体の栄養膜細胞とは遺伝子発現やエピゲノムが大きく異なり、生体の性質を十分反映しているとは到底いえない。また、着床前後のヒト生体試料の入手は倫理的に非常に困難である。そのため、胎盤研究にはマウスなどの動物モデルが広く用いられてきた。特に、マウス胚盤胞および着床後の胚体外外胚葉から栄養膜幹 (TS) 細胞が樹立されて以降、胎盤発生における分子機構の理解が大きく進展してきた。しかしながら、動物種により胎盤発生機構は大きく異なるため、マウスモデルにより得られた知見をヒト胎盤に適切な検証なしに外挿



研究員のメンバー



培養室の様子

することは困難である。ヒトに関しても、TS細胞樹立の試みが多くなされたが、マウスの培養条件は適用できず、近年までその樹立に成功した報告はなかった。例えば、マウスTS細胞の維持に必要なFGF4の受容体であるFGFR2cは、ヒト胚盤胞には発現しておらず、自己複製に必要なシグナル経路には種差があることが示唆されていた。そこで私たちは、妊娠初期のヒト胎盤組織を構成する細胞性栄養膜（CT）細胞、合体栄養膜（ST細胞）、絨毛外栄養膜（EVT）細胞のそれぞれに特異的に発現する遺伝子を解析した。その中でも高い増殖能をもち、未分化な状態を維持するCT細胞に注目した。このCT細胞は、ST細胞やEVT細胞へ分化する能力を示す。そのため、CT細胞内にTS細胞が存在する可能性があり、CT細胞の培養条件について検討を行った。CT細胞に特異的に発現する遺伝子のパスウェイ解析をとおして、WntシグナルやEGFシグナルに關与するシグナル伝達経路が濃縮されていることを見いだした。そこで、Wnt活性化剤、EGFに加え、TGF- β 、HDAC、ROCKの3種類の阻害剤を用いることにより、CT細胞を長期間培養することに成功した。この細胞は、正常核型を示し、5カ月以上安定に（倍加時間24時間）増殖し続けた。さらに、同じ培養条件下で、ヒト胚盤胞からも同様の細胞が維持可能であった。この細胞の遺伝子発現やエピジェネティクス（DNAメチル化、ヒストン修飾、マイクロRNA）は、生体のCT細胞のものときわめて高い類似性を示し、培養条件を変えるとST細胞やEVT細胞に派生可能な多分化能を有していた。さらに、免疫不全マウスの皮下へ移植した場合、着床時に出現する原始合体と酷似した構造を形成した。以上より、マウスTS細胞の報告からおよそ20年経過し、私たちはヒトTS細胞の樹立に成功した(Okae H, et al. Cell Stem Cell 2018)。このヒトTS細胞の樹立から間もなく、ヒト胎盤オルガノイドの作製についても報告されている(Turco MY, et al. Nature 2018, Haider S, et al. Stem Cell Reports 2018)。ヒト妊娠初期胎盤のCT細胞をマトリゲル内で三次元培養することで、長期維持が可能な胎盤オルガノイドは、ヒト胎盤絨毛と同様の分岐構造をとり、構造内部に自律的にST細胞を形成する。また、培養条件の調節により外部にはEVT細胞の分化・浸潤が観察されている。ヒトTS細胞や胎盤オルガノイドなどの生体を反映した胎盤細胞モデルの台頭により、今後のヒト胎盤研究の加速や発展が期待される。

周産期疾患の解明へ向けた新たなアプローチ

私たちの研究室では、ヒトTS細胞や疾患組織から樹立したTS細胞、オルガノイド等の細胞モデルを用い、ヒト特異的な胎盤発生機構の解明や、妊娠合併症をはじめとする周産期疾患治療など医療への応用につながる研究も進めている。また、私自身、産婦人科医であるため、以下の臨床研究も並行して推進している。生殖補助医療（ART）では、反復着床不全等の着床障害の病態を解明し、治療戦略を確立することを目指している。そのために、ヒト胚性幹（ES）細胞やTS細胞、子宮内膜細胞を資源とした胚着床モデルを作製し、既知の治療法（低アスピリン療法、ヘパリン療法）や各種薬剤の有効性を評価可能な着床不全改善のためのスクリーニング系を構築し、特許出願と非臨床POCの取得を行っていく事業化計画を立てている。また、TS細胞の女性ホルモン分泌作用を活かし、思春期の月経前緊張症（PMS）や更年期障害（骨粗鬆症など）に加え、子宮内膜症を標的にした新しい根治的治療の開発を目指した研究にも着手している。さらに、胎盤は胎児への栄養や酸素などを供給するだけでなく、母体の免疫系から胎児を守る役割「免疫特権」を担っている。この胎盤（TS細胞）の有する免疫抑制作用を活用することで、新たな免疫制御戦略が立案できないかを検討している。その他にも、ES/iPS細胞からTS細胞へ分化転換する方法や、体細胞より人工胎盤幹（iTS）細胞を作製する方法を開発し、産婦人科疾患に対する個別化医療（薬剤選択）への応用に繋げたいと考えている。

周産期研究の拠点形成を目指して

これらの研究成果は、再生医療における新たな細胞資源としてのTS細胞の可能性を拡大し、不妊治療、周産期医療におけるイノベーションを創出する基盤となることが期待できる。現在までに私たちは、欧米、中国などの80以上の研究グループと国際共同研究を進めている。今後もTS細胞の提供や技術支援などを積極的に行い、国際性や競争力の高い成果を望んでいる。また国内では、これまで製薬企業数社と共同研究を締結し、医薬品だけでなく、食品、化粧品など幅広く産業界との連携も構築する計画である。

最後に、私たちの研究室では、基礎医学系や産婦人科の研究者だけでなく、農学系、工学系、環境系研究者や製薬企業など多数の分野に及ぶ専門家が全国から集まっています。胎盤の基礎的な研究だけでなく、再生医療や医療産業に関心のある先生方、是非共同研究を一緒にやりましょう。