

京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書

令和 3 年 4 月 12 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 藤 洋 作 様

所 属 部 局 京都大学大学院 医学研究科

職 名 准教授

氏 名 近藤 英治

助 成 の 種 類	令和2年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究 課 題 名	iPS細胞由来ヒト胎盤幹細胞を用いた胎盤形成異常起因疾患の病態解明と予測法の開発			
上記以外で助成金を 充 当 し た 研 究 内 容	iPS細胞由来ヒト胎盤幹細胞を用い、シアストレス が絨毛細胞の分化に及ぼす影響を検討した。			
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 京都大学医学部婦人科学産科学教室・助教・最上晴太、千草義継 京都大学医学部婦人科学産科学教室・大学院生・猪早阿紗子			
発表学会文献等	第73回日本産科婦人科学会学術講演会にて発表予定 High shear stress may damage the intervillous trophoblasts and induce endothelial dysfunction.			
成果の概要	別紙参照			
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000	円	
	使用した助成金額	1,000,000	円	
	返納すべき助成金額	0	円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		研究-消耗品 (実験用試薬・キット)	543,192	
		(抗体)	387,299	
(実験器具)		55,165		
	(マウス)	14,344		
当財団の助成に つ い て	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 引き続き、挑戦的な研究への支援をお願いしたいと思います。			

成果の概要/近藤英治

【目的】 ヒト胎盤絨毛では分化した合胞体栄養膜細胞が細胞性栄養膜細胞を覆っており、合胞体栄養膜細胞表層が絨毛間腔に面し母体血液にさらされ様々なガス・栄養交換の場となる。母体血液は正常胎盤の絨毛間腔において 10cm/s 以下の非常に緩やかな速度で流れるが、異常胎盤ではラセン動脈のリモデリング不全のため血液流入速度が減弱せず、1-2m/s という速い速度で流れる。

今回我々はこの母体血流によって生じるシェアストレスが合胞体栄養膜細胞に及ぼす影響を明らかにするため、妊娠初期の絨毛細胞を模倣するナイーブ型 iPS 細胞由来絨毛幹細胞を用いて研究を行なった。

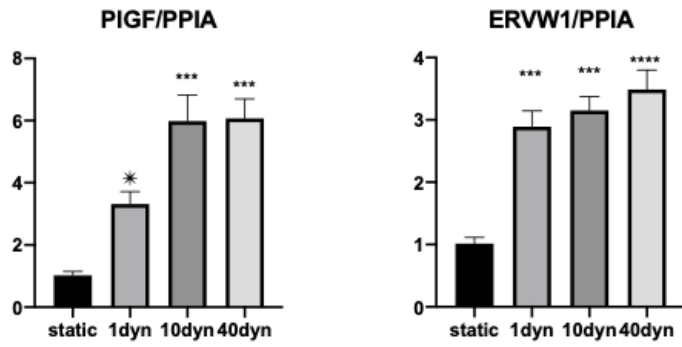
【方法】 ①ナイーブ型 iPS 細胞から絨毛幹細胞を誘導し、マイクロスライドチャンバーに播種した。Ibidi pump system[®]を用いて低(1dyn/cm²)、高(10dyn/cm²)のそれぞれのシェアストレスをかけてフォルスコリン刺激下に還流培養し、static (0dyn/cm²) と比較した。②また、同様に培養した培養上清を濃縮してヒト臍帯血管内皮細胞に投与した。

【結果】 ①で得られた mRNA の発現は、胎盤成長因子 *PlGF* と、絨毛の合胞体

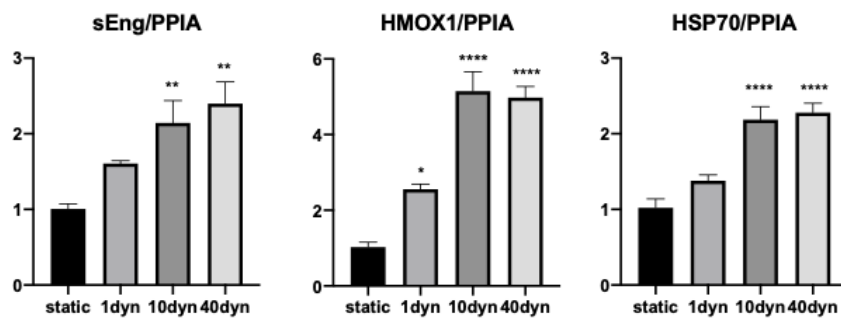
栄養膜細胞への分化の指標となる *ERVW1* が static と比較して低シェアストレス下にて上昇していた(図 1 A, $P < 0.05$)。しかし、高シェアストレス においては妊娠高血圧症候群などの胎盤形成異常起因疾患において上昇する *endoglin* や、酸化ストレスの指標である *heme oxygenase 1* や *heat shock protein 70* が上昇していた(図 1B, $P < 0.05$)。②高シェアストレス下で培養した培養上清を投与したヒト臍帯血管内皮細胞の *eNOS* mRNA 発現は、低シェアストレス下と比べて低下していた (図 2, $P < 0.05$)。

【結論】低シェアストレスは絨毛細胞の発育において必要だが、高シェアストレスは絨毛細胞から過度の血管内皮障害因子を放出させる可能性が示された。高シェアストレス下における絨毛細胞のふるまいを明らかにすることが、妊娠高血圧症候群などの胎盤形成異常起因疾患の病態を解明する一助となる可能性がある。

☒ 1 A



☒ 1B



Compared to static condition by one-way ANOVA

* p<0.05 ** p<0.01
*** p<0.001 **** p<0.0001

☒ 2

