

2017年12月15日

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人 九州大学生体防御医学研究所
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

ヒト胎盤幹細胞の樹立に世界で初めて成功

- 生殖医療・再生医療への貢献が期待 -

【研究のポイント】

- 胎盤幹細胞（TS細胞）^{注1}は、自己複製能と胎盤の細胞に分化する能力を持った胎盤由来の特殊な細胞である。
- 本研究において、ヒト胎盤の細胞（トロフォブラスト幹細胞^{注2}）からTS細胞を樹立することに世界で初めて成功した。
- ヒトTS細胞は、胎盤の発生や機能、胎盤異常による疾患を理解する上で有用であるのみならず、将来的に生殖医療や再生医療への貢献が期待される。

【研究概要】

胎盤は胎児に栄養や酸素を供給する重要な器官で、胎盤幹細胞（TS細胞）は胎盤の基になる細胞です。マウスでは、TS細胞の培養法は1998年に確立され、マウス胎盤の研究に広く利用されていますが、ヒトTS細胞の樹立は困難とされていました。東北大学大学院医学系研究科情報遺伝学分野の岡江 寛明（おかえひろあき）助教、有馬 隆博（ありま たかひろ）教授のグループは、九州大学生体防御医学研究所の佐々木 裕之（ささき ひろゆき）教授、須山 幹太（すやま みきた）教授のグループと共同で、ヒトTS細胞の樹立に世界で初めて成功しました。ヒトTS細胞は、ヒト胎盤の発生や機能を研究する上で有用なツールになると期待されます。また、胎盤の異常に起因するヒト疾患の病態解明や治療法開発にも役立つ可能性があります。さらに将来、生殖医療や再生医療などの医療産業に向けて医薬品や医療技術の創出に繋がるものと期待されます。

本研究成果は、2017年12月14日（木）正午（米国東部時間、日本時間12月15日（金）午前2時）Cell Stem Cell誌（電子版）に掲載されました。

【研究内容】

哺乳類の胎児の発生には、正常な機能を持つ胎盤の形成が必須です。胎盤の主要な構成細胞はトロフォブラストと呼ばれ、これまでヒトのトロフォブラストに関する研究には、癌由来の細胞株や遺伝子改変によって株化（不死化）した細胞株が使用されてきました。しかし、癌細胞株や不死化細胞株は正常なトロフォブラストとは性質が異なっており、これらを用いた研究結果をそのまま正常細胞へと適用することはできませんでした。ヒト胎盤幹細胞（Trophoblastic stem cell : TS 細胞）は、これらの問題を克服し、ヒト胎盤の発生や機能を研究する上で有用なツールとなると期待されていますが、これまでにマウス TS 細胞の培養法は既に確立されているものの、マウスと同様の条件ではヒト TS 細胞は樹立できませんでした（表 1）。

ヒト胎盤の中に存在する細胞性トロフォブラストは、高い増殖能と多分化能を持つ細胞です。本研究では、細胞性トロフォブラストの増殖が生体内でどのように制御されているのかを理解するために、ヒト胎盤よりトロフォブラストを高純度に分離し、トロフォブラストで機能している遺伝子を網羅的に解析しました（図 1）。その結果、細胞性トロフォブラストの増殖を制御する可能性がある因子を突き止めました。この情報をもとに培養条件を検討したところ、細胞性トロフォブラストよりヒト TS 細胞を樹立することに世界で初めて成功しました（図 1）。ヒト TS 細胞は 5 ヶ月以上に渡って培養でき、長期培養後も、ホルモン分泌や栄養・ガス交換に働く合胞体トロフォブラストや、子宮内で母体の血管の再構築を行う絨毛外トロフォブラストといった細胞へ分化する能力を保持していました（図 2 および図 3）。さらに、ヒト TS 細胞の遺伝子発現と DNA メチル化^{注 3} 状態は、生体内のトロフォブラストと極めて類似していることも明らかにしました。本研究の成果は、ヒト胎盤の発生・分化の分子機序や胎盤異常に起因する疾患の病態解明・治療法開発に役立つ可能性があり、将来的には生殖医療や再生医療に貢献すると期待されます。

本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」（研究開発総括：山本 雅之、副総括：牛島 俊和）における研究開発課題「生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究」（研究開発代表者：佐々木 裕之）の一環で行われました。なお、本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）より移管されたものです。また、本研究から得られたデータは国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）より世界中に公開されています。

【用語説明】

- 注1. 胎盤幹細胞 (TS 細胞) : 自己複製能と胎盤の細胞に分化する能力を持った胎盤由来の特殊な細胞。万能細胞として知られる胚性幹細胞 (ES 細胞) は、実は胎盤の細胞になることはできない。
- 注2. トロフォブラスト幹細胞 : 胎盤の中に存在する、高い増殖能と多分化能を持つ細胞。
- 注3. DNA メチル化 : 遺伝子の働きのオン／オフの目印となる、メチル基による DNA の修飾。

表1. TS細胞と従来の方法との比較

	TS細胞	細胞株を使用した従来の方法
長所	生体内での本来の性質に近い	不死化してあるので培養維持が簡便
短所	ヒトではTS細胞が樹立されていない	細胞の性質が異なる点も多い

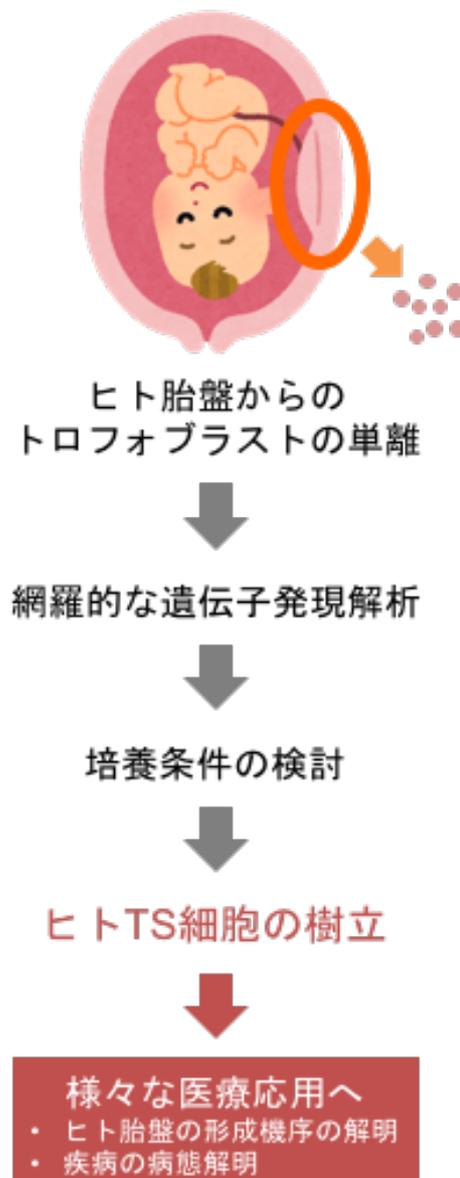


図 1. ヒト胎盤幹細胞(TS 細胞)の樹立方法

樹立したヒトTS細胞は胎盤の細胞に分化する能力を保持している

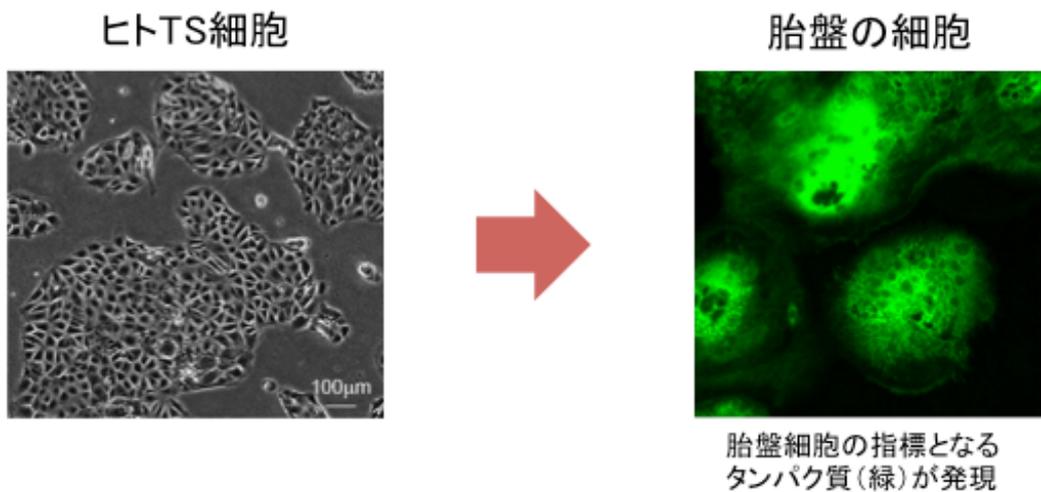


図 2. 樹立したヒト TS 細胞は胎盤の細胞に分化する能力を保持している

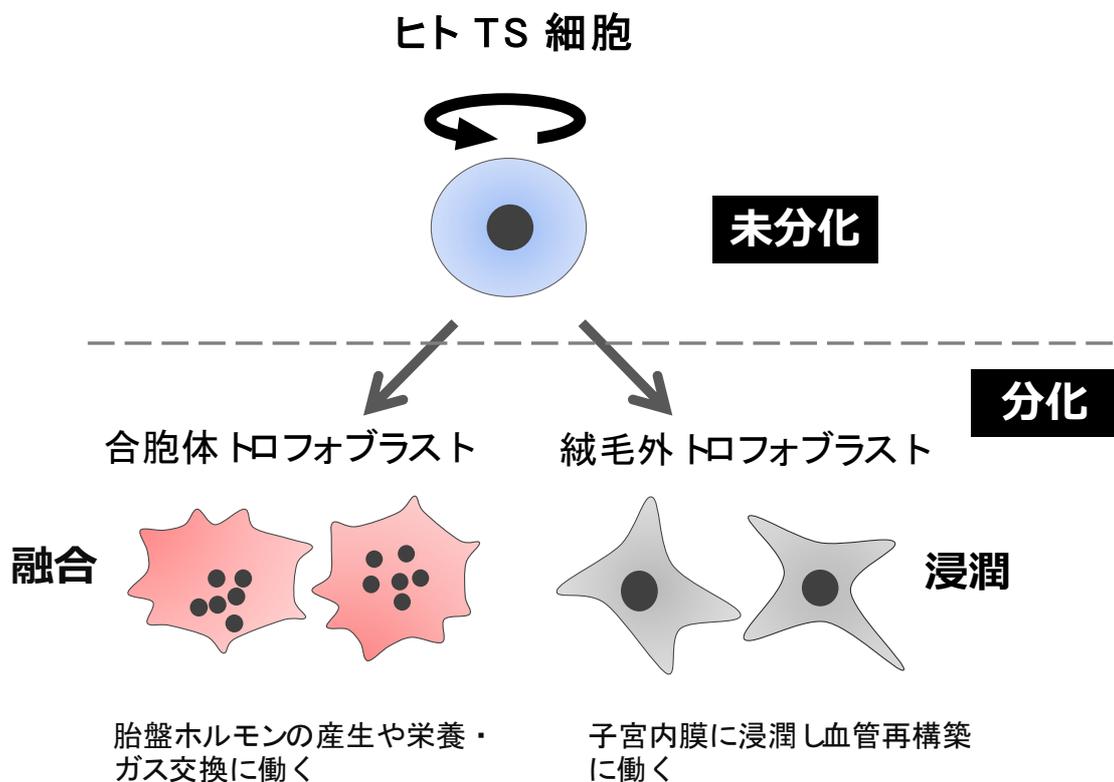


図 3. ヒト TS 細胞は胎盤の二種類の細胞(合胞体トロフォブラストまたは絨毛外トロフォブラスト)の両者になることができる

【論文題目】

English Title: Derivation of Human Trophoblast Stem Cells

Authors: Hiroaki Okae, Hidehiro Toh, Tetsuya Sato, Hitoshi Hiura, Sota Takahashi, Kenjiro Shirane, Yuka Kabayama, Mikita Suyama, Hiroyuki Sasaki, Takahiro Arima

Journal Name:

Cell Stem Cell. 2017

日本語タイトル:

ヒト胎盤幹細胞の樹立

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

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 (ありま たかひろ)

電話番号 : 022-717-7844

E メール : tarima@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号 : 022-717-7891

FAX 番号 : 022-717-8187

E メール : pr-office@med.tohoku.ac.jp

九州大学広報室

電話番号 : 092-802-2130

FAX 番号 : 092-802-2139

E メール : koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

(事業に関すること)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)
基盤研究事業部 研究企画課

電話番号 : 03-6870-2224

FAX 番号 : 03-6870-2246

E メール : kenkyuk-ask@amed.go.jp