

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24044

研究課題名（和文）胎盤機能不全の分子病態機序の解明と新規治療法の開発に向けて

研究課題名（英文）Elucidating the pathophysiology of placental insufficiency for the novel treatment of the disease

研究代表者

佐山 晴亮（Sayama, Seisuke）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00775041

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：胎児発育不全や妊娠高血圧腎症患者の赤血球と同疾患の関連について研究を行った。まずはマウスモデルを用いて、赤血球特異的にENT1が欠損しているモデルマウスを作成し、赤血球内での代謝産物に注目することで、赤血球の酸素運搬能を定量的に評価し、疾患との関連を検証した。すると、赤血球の酸素運搬能が同モデルマウスにおいて低下していることが示され、胎盤内におけるアミノ酸トランスポーターの発現も低下しており、これにより胎児発育が阻害されることが示された。同研究を人に応用して、胎児発育不全や妊娠高血圧腎症と赤血球との関連を研究した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児発育不全や妊娠高血圧腎症による早産や新生児死亡、母体死亡を減らすためにはその疾患の原因を解明する必要があるが、多くは謎に包まれたままである。母体赤血球という切口で同疾患の原因を解明するのは全く新しい方法で、画期的な原因解明や治療に繋がる可能性を秘めた研究である。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the relationship between fetal growth restriction (FGR) and preeclampsia (PE) with erythrocytes by using a mouse model which lacks ENT1 on the erythrocyte cell membrane showing lowered oxygen binding capacity. These mice showed FGR phenotype, which was possibly due to hypoxia in the placenta and down regulated amino acid transporter in the placenta. Based on these findings, we investigated whether the erythrocyte oxygen binding capacity has a role in the pathogenesis of FGR/PE.

研究分野：妊娠高血圧腎症

キーワード：妊娠高血圧腎症 胎児発育不全 赤血球

1. 研究開始当初の背景

妊娠初期の胎盤形成障害は、胎盤での低酸素を惹起し、胎盤機能不全に伴う産科疾患である胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)や妊娠高血圧腎症(Preeclampsia: PE)の病態に深く関与していることが知られている。その分子メカニズムは不明な点が多く、病態に即した胎盤機能の改善をもたらす有効な治療法は存在しない。

母体の赤血球酸素運搬能低下による胎盤での低酸素が、母児間の栄養輸送機構を阻害し、FGRの病態形成に関与する。我々は、母獣の赤血球(RBC)の酸素運搬能低下をもたらす遺伝子改変マウスを用いて、RBCの酸素運搬能低下により惹起される胎盤局所での低酸素が、FGRをもたらす胎盤機能不全の契機となることを発見した。胎盤を介した、胎児発育に必須の母児間の栄養供給において、胎盤の栄養膜合胞体層に発現したアミノ酸トランスポーター(Amino acid transporter: AAT)や核酸トランスポーター(Nucleoside transporter: NT)は重要な役割を果たすことが知られている。胎盤機能不全におけるこれらトランスポーター制御の分子機構については未解明であった。我々は、マウスの知見として、母獣のRBC酸素運搬能の低下による胎盤の低酸素状態が、低酸素応答の master regulator である転写因子 HIF-1 の発現上昇を惹起し、胎盤での AAT や NT 発現の低下、さらには胎児へのアミノ酸と核酸の取り込みの減少に関与していることを明らかにした。しかしながら、ヒトにおいて同様の分子機序が存在するかについては全く未検討である。

2. 研究の目的

胎盤機能不全に伴う周産期疾患(胎児発育不全(FGR)や妊娠高血圧腎症(PE))発症の分子病態機序の解明を目指す。我々は、マウスの知見として、母獣の赤血球の酸素運搬能の低下が胎盤の低酸素状態を惹起し、母児間の栄養輸送機構を阻害し、FGRの発症に関与することを明らかとした。マウスでの知見をヒト FGR/PE 症例で検討し、病態機序における重要性および治療的可能性を検証する。

3. 研究の方法

1. ヒトにおける赤血球を回収して、再現性をもって2,3-BPGを安定的に測定する方法を確立する。
2. FGR/PEの妊婦から赤血球、血清、胎盤を回収して、赤血球の2,3-BPGおよび結成のアミノ酸濃度、胎盤でのアミノ酸トランスポーターの発現を評価して、赤血球の酸素運搬能とこれらアミノ酸代謝、運搬との関連の有無を検証する。

4. 研究成果

FGR/PE患者の検体(胎盤、RBC、血清)採取について倫理申請が受理され、赤血球検体採取方法について確立し、複数の条件下で2,3-BPGの安定性を検証した。FGR/PE患者の胎盤、血清に関しても検体採取は進んでいる。ただ、コロナ禍による分娩数の減少により検体数が十分に採取できておらず、必要数の解析に至っていない状況にある。今後はFGR/PE患者の検体(胎盤、RBC、血清)を蓄積させたのちに、赤血球内の2,3-

BPG と FGR/PE 患者の胎盤におけるアミノ酸トランスポーターの発現の関連を検証していく予定である。まだ情報解析が終了していないが、今後、マウスでの実験で得られている、2,3-BPG 低下が胎盤でのアミノ酸トランスポーターの発現低下をきたすことをヒトでも再現されるかを検証し、診断、治療に応用していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sayama Seisuke, Song Anren, Brown Benjamin C., Couturier Jacob, Cai Xiaoli, Xu Ping, Chen Changhan, Zheng Yangxi, Iriyama Takayuki, Sibai Baha, Longo Monica, Kellems Rodney E., D' Alessandro Angelo, Xia Yang	4. 巻 5
2. 論文標題 Maternal erythrocyte ENT1-mediated AMPK activation counteracts placental hypoxia and supports fetal growth	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 なし
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.130205	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Seisuke Sayama
2. 発表標題 Maternal erythrocyte ENT1-mediated oxygen delivery is necessary for adequate placental oxygenation and fetal growth
3. 学会等名 国際生殖免疫学会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seisuke Sayama
2. 発表標題 Maternal erythrocyte ENT1-mediated AMPK activation and oxygen delivery: a missing component counteracting placental hypoxia, dysfunction, and fetal growth restriction.
3. 学会等名 American society of Hematology（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐山晴亮
2. 発表標題 胎盤におけるアミノ酸輸送機構と胎児発育
3. 学会等名 胎盤学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐山晴亮
2. 発表標題 赤血球の酸素運搬能の低下は、胎盤のアミノ酸輸送機構を阻害し胎児発育不全の発症に關与する
3. 学会等名 妊娠高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seisuke Sayama
2. 発表標題 ENT1 mediated maintenance of maternal erythrocytes' oxygen delivering capacity plays crucial roles in placental oxygenation and adequate fetal growth
3. 学会等名 日本産婦人科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に關連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------