

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16793

研究課題名(和文) Laeverinを指標とした胎児・胎盤循環幹細胞の機能解析

研究課題名(英文) Analysis of the role of laeverin expression in fetal-placental circulating stem cells derived from chorionic villi

研究代表者

松本 多圭夫(Matsumoto, Takeo)

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：30748629

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究グループは胚シグナルの候補として絨毛外栄養膜細胞(EVT)に特異的に発現する laeverin分子を発見し、最近この分子が絨毛由来の胎児・胎盤循環幹細胞に発現している可能性を見出した。そこで、「胎児・胎盤循環内には絨毛由来の幹細胞が存在して随時nicheを胎児本体へ移行し、生後も胚シグナル機構を応用した免疫寛容を得て母親および新生児自身の免疫攻撃から免れて生体内に生息し、生涯に渡って臓器の修復・再生に貢献している」という新たな仮説を立てた。その結果、laeverinは絨毛間質や臍帯血中のCD34陽性細胞の一部に発現しており、その発現は免疫制御に関与している可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は絨毛由来で循環系を介して胎児に移行し、生着する幹細胞の候補としてlaeverin陽性細胞を提案しており、本研究の成果によってlaeverin陽性細胞の免疫制御細胞や幹細胞としての役割が推察でき、将来の生殖医学・周産期学のみならず、臓器移植や再生医療における臨床応用に有益な知見を得ることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recently, we found that laeverin may be expressed on fetal-placental circulating stem cells derived from chorionic villi. Since human angiogenesis in the chorionic villi occur earlier than those in the fetus, chorion-derived stem cells may be transferred to the fetal tissues by the circulatory system. The purpose of this study was to elucidate the role of laeverin-positive cells as immune regulatory cells and stem cells. In this project, laeverin was expressed in some of the CD34-positive cells in chorionic villi stromal tissue and cord blood, and its expression may be involved in immune regulation.

研究分野：腫瘍 生殖医学

キーワード：laeverin 胎児・胎盤循環幹細胞 免疫寛容

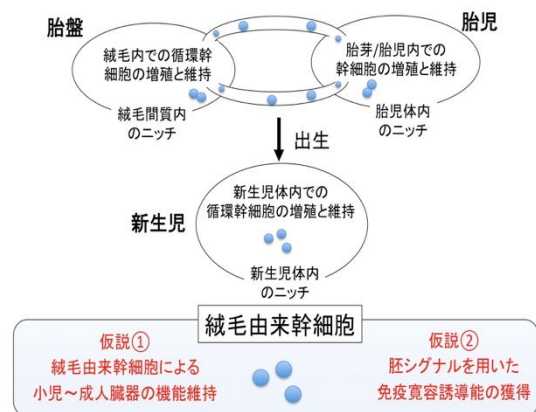
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトの胎盤においてもマウス同様に造血幹細胞の niche としての機能を有する可能性が報告されている。妊娠初期では絨毛組織のほうが胎芽本体に比べ容積が著しく大きく、血球細胞や血管の発生は胎芽本体よりも早い時期から初期絨毛間質内で開始されている可能性がある。また胎芽期の絨毛間質内の幹細胞が循環系を通して胎児の体内に移行して生着している可能性があるが、その詳細については明らかとなっていない。

## 2. 研究の目的

本申請者が属する研究グループは胚シグナルの候補として絨毛外栄養膜細胞(EVT)に特異的に発現する laeverin 分子を発見していた。最近この分子が絨毛由来の胎児・胎盤循環幹細胞に発現している可能性を見だし、「胎児・胎盤循環内には絨毛由来の幹細胞が存在して随時 niche を胎児本体へ移行し、発生、発達過程の臓器構築に役割を演じている。生後も胚シグナル機構を応用した免疫寛容を得て母親および新生児自身の免疫攻撃から免れて生体内に生息し、生涯に渡って臓器の修復・再生に貢献している」という新しい概念を着想するに至った。本研究はこの作業仮説を立証することを目的に、妊娠初期絨毛組織および末梢血や臍帯血血球細胞を用いた基礎実験を施行し、laeverin 陽性細胞の免疫制御細胞や幹細胞としての役割を解明することで、将来の臨床応用に有益な知見を得ることを目指す。



## 3. 研究の方法

### 1) Laeverin の免疫細胞に対する機能解析

Laeverin を過剰発現させたヒト EVT 由来細胞株 Swan71 を作製し、抗 laeverin 抗体の添加や PBMC と共培養を行い、マイクロアレイ法でサイトカイン等の免疫に関与する遺伝子発現変化を解析する。

### 2) 妊娠初期絨毛組織における laeverin 発現細胞の分離と幹細胞マーカーによる解析

医学倫理審査委員会の承認を得た上で、患者同意のもと妊娠初期の絨毛を採取し、酵素処理後の浮遊細胞から cell sorter を用いて laeverin 陽性細胞を分離し、Oct4、CD34、CD38 などの幹細胞マーカーや MUSE 細胞のマーカーの発現様式を検討する。

### 3) 臍帯血中の laeverin 陽性細胞の検出・回収と幹細胞マーカー発現および多分化能の検索

臍帯血から laeverin 陽性細胞を同定して幹細胞や MUSE 細胞のマーカー発現様式を検討し、証明できれば神経細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞や骨芽細胞への分化誘導も検討する。

## 4. 研究成果

laeverin 過剰発現ヒト EVT 由来細胞株 Swan71 を使用した in vitro の実験では、マイクロアレイで免疫関連因子や免疫細胞の分化誘導に関与する遺伝子変化を認めた。また、絨毛間質内の

laeverin 陽性細胞は妊娠週数によって変化し、laeverin 陽性細胞の一部で hematopoietic stem cell maker や hematopoietic lineage maker を発現した細胞を認めた。さらに、臍帯血 PBMC では CD34 陽性細胞の一部に laeverin の発現を認め、特に多分化能を有する HSC/MPP や顆粒球やマクロファージ系に分化する GMP で laeverin 陽性率が高い傾向があった。

本研究は絨毛由来で循環系を介して胎児に移行し、生着する幹細胞の候補として laeverin 陽性細胞を提案しており、本研究の成果によって laeverin 陽性細胞の免疫制御細胞や幹細胞としての役割が推察でき、将来の生殖医学・周産期学のみならず、臓器移植や再生医療における臨床応用に有益な知見を得ることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----