

令和 6 年 9 月 9 日現在

機関番号：12702

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19254

研究課題名（和文）胎児期に移入する母由来細胞集団の解明とその生物学的意義の探求

研究課題名（英文）Understanding the population of maternal cells transferred during fetal development and exploring their biological significance

研究代表者

入江 直樹（Irie, Naoki）

総合研究大学院大学・統合進化科学研究センター・教授

研究者番号：10536121

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000 円

研究成果の概要（和文）：我々ヒトを含む有胎盤哺乳類の体内には、胎盤および母乳を介して移入した母由来細胞が存在し、出生後も生涯にわたり全身の臓器組織に残り続けることが知られている。しかし、この母由来細胞の生理学的役割は十分に明らかになっておらず、またどのような細胞種で構成されているかも不明であった。本研究により、母由来細胞は胎児免疫の過剰な活性化を抑制している可能性が示唆された。また、免疫系の細胞種が主であるものの、どのような細胞種比率で母親細胞が胎児に移入するかは、遺伝的背景が近くても環境要因により大きく変動することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の体に起こる健康上の様々な問題は、どのように解明・克服されていくべきなのだろうか。我々の体の細胞はもともと受精卵に由来することを考えると、我々自身の細胞の振る舞いを理解することで問題は解明・克服できそうに思える。しかし、本研究が明らかにしたように、微量ながらも我々の体内を一生循環する母由来細胞も、今後しっかりと考慮にいれていく必要があるようだ。実際、母由来細胞は生後も子の免疫系が過剰に活性化しないよう抑制している可能性が今回明らかになった。今後、ヒトにけるさらなる研究によって、ヒトの健康に母親細胞がどのように関与しているかがさらに明らかになると期待される。

研究成果の概要（英文）：In placental mammals, including humans, it is known that maternal cells transferred via the placenta and breast milk remain in the organs and tissues of the offspring throughout their lifetime. However, the physiological role of these maternal cells has not been fully elucidated, nor has the composition of the cell types been clearly identified. This study suggests that maternal cells may potentially suppress excessive activation of fetal immunity. Additionally, while immune system cell types are predominant, we revealed that the ratio of maternal cells transferred to the fetus can vary significantly due to environmental factors, even among siblings having close genetic backgrounds.

研究分野：発生生物学

キーワード：マイクロケメリズム

1. 研究開始当初の背景

我々ヒトを含む有胎盤哺乳類では、胎児期に母親の細胞（母由来細胞）が胎児に移入し、出生後も生涯にわたり全身の臓器組織に残り続ける。また、逆に胎児の細胞が母親に移入することも知られている。基本的にすべての個体で生じている現象だとは考えられているが、細胞が微量であり、一生涯残り続けることから、マイクロキメリズムと呼ばれている。とくにこの母由来マイクロキメリズム細胞は、免疫寛容、自己免疫疾患様先天異常の発症・悪化や組織再生といった多様な生体内現象への関与が示唆されてきたが、本来の生理的意義は何なのかは不明だ。何らかの生理的役割がある細胞群なのか、それとも偶発的に互いの体に紛れ込んだだけの細胞なのかを切り分ける研究はなされてこなかった。また、何がきっかけで、免疫寛容、組織再生、自己免疫疾患様先天異常の発症・増悪などの異なる現象に結びつくのかも不明であった。

2. 研究の目的

本課題では、哺乳類のモデル実験系としてマウスを用い次の問題に答える。

- 1) 仔マウスから母親細胞を除いた場合の影響（出生後の母由来細胞の役割解明）
- 2) 胎仔にどのような細胞種で構成された母由来細胞集団が移入しているのか
- 3) 兄弟姉妹のマウスでも、移入している母由来細胞の数や種類に違いはあるのか
（環境要因による影響の大きさ検証）

3. 研究の方法

- 1) 母親マウスのみ、ヒトジフテリア毒素受容体を発現させるようにした遺伝子組換えマウス（ヒトジフテリア毒素受容体に関してヘテロ）を作成し、野生型のオスと交配することで、生後の野生型仔マウスから母親細胞（ヒトジフテリア毒素受容体を持つ）のみ除去することができる。
- 2-3) 母親マウスのみ蛍光タンパク質である GFP を発現させることで、胎仔に移入した母由来細胞を特異的に検出し、胎仔ごとのその数を同定する。また、単離した母由来細胞を一細胞ずつ single cell RNA-seq (Smart-seq2, Illumina HiSeq)によりその遺伝子発現パターンを調べ、公共リファレンスデータ (Tabula Muris) の遺伝子発現情報と比較することで細胞種を推定する。

4. 研究成果

- 1) 母由来細胞はなぜ出生後も長期（一生涯）にわたって子に残り続けるのか、その生理

学的な役割はわかっていなかった。本研究ではまず母親細胞の生後の子における本来の役割を知るべく、出生後のマウスから母由来細胞を除去する実験を遺伝子組換え実験を通して行った。母由来細胞を除去することで、仔マウスの免疫系の活性化が確認されたことから母由来細胞は仔マウスの免疫の過剰な活性化を抑制している可能性が示唆された[Castellan et al. *Biology Open* (2022) DOI:10.1242/bio.059334]。

2-3) 胎児に移入する母由来細胞として、幹細胞、免疫系の細胞などいろいろな細胞が存在することが知られている。しかし、母由来細胞は集団としてどういった細胞種がどの程度の割合を占めるのか、その全体像はわかっていなかった。また、母由来細胞の数が血縁度の近い兄弟姉妹でどの程度異なるのかもよくわかっていなかった。そこで本研究では、母由来細胞のみ GFP 陽性となるような遺伝子組み換えマウスを用いて single cell RNAseq を活用して個々の母由来細胞の遺伝子発現情報から細胞種を推定したところ、母親細胞を構成する細胞種の大半が免疫に関連する (myeloid 系) 細胞であること、そしてそれが、遺伝的背景の近い同腹の兄弟姉妹間でも個体間に相当な細胞割合の差があることが判明した[Fujimoto et al. *Scientific Reports* (2022) DOI:10.1038/s41598-022-20781-9, Fujimoto et al. *PLOS ONE* (2021) 16(12): e0261357]。これら結果は、どのような細胞種の母親細胞が胎児に移入するかは、遺伝的背景が近くても環境要因により大きく変動すること、また、母由来細胞の主な生理学的役割としては胎児免疫の制御であることを示していると考えられた。また、得られた知見及び関連研究をまとめ、総説にて概説した[Borges et al. *Development, Growth & Differentiation* (2022) 1-7. DOI:10.1111/dgd.12830]。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Alexandria Borges*, Castellán Flore, and Naoki Irie*	4. 巻 65(1)
2. 論文標題 Emergent roles of maternal microchimerism in postnatal development.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development, Growth & Differentiation	6. 最初と最後の頁 75-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/dgd.12830	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Castellán Flore*, and Naoki Irie*	4. 巻 11 (11)
2. 論文標題 Postnatal depletion of maternal cells biases T lymphocytes and natural killer cells' profiles toward early activation in the spleen.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 bio059334
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/bio.059334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kana Fujimoto*, Akira Nakajima, Shohei Hori, Yumiko Tanaka, Yoshitaka Shirasaki, Sotaro Uemura, and Naoki Irie*	4. 巻 12
2. 論文標題 Whole-embryonic identification of maternal microchimeric cell types in mouse using single-cell RNA sequencing.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-20781-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kana Fujimoto*, Akira Nakajima, Shohei Hori, Naoki Irie*	4. 巻 16
2. 論文標題 Whole embryonic detection of maternal microchimeric cells highlights significant differences in their numbers among individuals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE (2021)	6. 最初と最後の頁 12:e0261357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0261357	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 梅村太郎, 入江直樹
2. 発表標題 我々の体内の母親由来細胞の頻度や細胞種を決める因子は何か？
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Castellan Flore, Naoki Irie
2. 発表標題 Postnatal depletion of maternal cells shifts splenic NK and CD8+ T-cell profiles toward mature and activated phenotypes
3. 学会等名 FOCIS Annual meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Castellan Flore, Naoki Irie
2. 発表標題 Postnatal depletion of maternal cells biases immune cytotoxic cells' profile toward maturation and activation in the spleen
3. 学会等名 Single Cell Biology at Wellcome Sanger
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Castellan Flore, Naoki Irie
2. 発表標題 Postnatal depletion of maternal cells biases immune cytotoxic cells' profile toward maturation and activation in the spleen
3. 学会等名 日本発生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kana Fujimoto, Naoki Irie
2. 発表標題 Comprehensive identification of maternal microchimeric cell types in fetus
3. 学会等名 Maternal-Fetal Newborn Immunity (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kana Fujimoto, Naoki Irie
2. 発表標題 Elucidation of cell type and distribution of maternal microchimeric cells in fetus
3. 学会等名 23rd International Congress of Zoology (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	藤本 香菜 (Fujimoto Kana)	東京大学 (12601)	
研究協力者	カステラン フロー (Castellan Flore)	東京大学 (12601)	

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 . 本研究に関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
---------	---------