

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1492 号

Identification and characterization of human trophoblast stem cell

(ヒト絨毛幹細胞の同定と機能解析)

稲垣 徹訓 (いながき てつなり)

博士 (医学)

論文内容の要旨

近年、多分化能を要する幹細胞様の性質をもつ **side population** 細胞 (SP 細胞) が様々な組織に存在することが報告されている。しかし、ヒト胎盤組織における SP 細胞の報告は少ない。我々は組織幹細胞の同定に使用される、Hoechst33342 の取り込みが低い SP 細胞を分離する方法を用いて、ヒト絨毛細胞株 HTR8-SV/neo より幹細胞様の細胞を同定した。絨毛幹細胞 (TSC) は **cytotrophoblast** や **extravillous trophoblast** へ分化し、ヒト胎盤形成に重要な役割を果たすと考えられるが、その機序は明らかになっていない。胎盤形成不全は子宮内胎児発育遅延や妊娠高血圧症候群などの疾患発症の誘因になると言われているが、ヒトにおける着床、胎盤発生のメカニズムはまだ不明な点が多い。今回われわれは、分離された SP 細胞および **non side population (NSP)** 細胞を、マイクロアレイ解析で網羅的に検索し SP 細胞で特異的に発現が上昇している遺伝子を検討し、ヒト胎盤での発現を確認した。

マイクロアレイ解析においては **LY6D** 遺伝子が SP 細胞において NSP 細胞より 7626 倍と発現上昇していることがわかった。**LY6D** 遺伝子はヒトリンパ球の分化過程で **B cell progenitor** に強く発現されていると報告されており、TSC との関連も考えられる。またマウスで TSC のマーカーと報告されている、**CDX2**、**SOX 2** **BMP3** **BMP7** も SP 細胞に優位に上昇していることが確認され、それらの発現は 分化誘導培地で培養したところ培養日数とともに漸減した。**LY6D** 遺伝子の発現抑制実験を行ったところ優位に SP 細胞数が減少することからも、**LY6D** の発現が SP 細胞の維持に関与していると考えられる。初期絨毛での発現を免疫染色で確認したところ、**syncytiotrophoblast** に一致して **LY6D** の発現を認めた。

ontology 解析では **EMT** に関する遺伝子変動が強く、SP 細胞において子宮内膜存在下で **EMT** 関連遺伝子 (**Ecadherin** 低下、**vimentin** 上昇) の発現変化が確認され、浸潤能も SP 細胞に強い傾向であった。

今後、ヒト絨毛幹細胞を同定し各病態での発現状況を確認することで、臨床病態における絨毛幹細胞の機能意義を検討し、病態の早期発見や治療への応用を模索できるものとする。