

母体と胎児を繋ぐ 重要な臓器「胎盤」 その発生メカニズムを追い 疾患や進化の謎を明らかに

胎児と母体をつなぎ、妊娠を継続させるための様々な役割を担っているのが胎盤。
その発生や、着床メカニズムを解き明かし
ヒトの妊娠に関わる様々な疾患や、種差の大きい胎盤の
進化の謎にも迫ろうとしているのが、岡江寛明教授です。

小児科を
大切に。

教授
岡江寛明 おかえ ひろあき
okae@kumamoto-u.ac.jp

Profile
2000年4月 東京大学 理学部 生物化学科
2004年4月 東京大学大学院 理学系研究科
生物化学専攻 (岩倉洋一郎 研究室)
2010年4月 東北大学医学系研究科・研究員(有馬隆博 研究室)
2012年4月 東北大学医学系研究科・助教(同上)
2019年4月 東北大学医学系研究科・准教授(同上)
2023年1月 熊本大学発生医学研究所・教授

References
● Kobayashi N, Okae H* et al. The microRNA cluster C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human pluripotent stem cells. *Nat Commun.* 13(1):3071 (2022)
● Takahashi S, Okae H* et al. Loss of p57(KIP2) expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116(52):26606-13 (2019)
● Okae H et al. Derivation of Human Trophoblast Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 22(1):50-63 e6 (2018)
● Hamada H, Okae H*, et al. Allele-Specific Methylome and Transcriptome Analysis Reveals Widespread Imprinting in the Human Placenta. *Am J Hum Genet.* 99(5):1045-58 (2016)
● Okae H et al. Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development. *PLoS Genet.* 10(12):e1004868 (2014)

世界初のTS細胞培養成功 胎盤発生研究の突破口に

ヒトの体は、1個の受精卵が細胞分裂を繰り返しながらつくられていきますが、分裂のごく初期の段階で「胎児」、つまりヒトの体になる細胞と、母体と胎児をつなぐ大切な役割を持つ「胎盤」になる細胞に分かれます。「その後、胎児の細胞が胎盤の細胞になることはなく、その逆もありません。つまり、かなり早い段階で、細胞の運命は決定づけられます」と岡江寛明教授は話します。

日本ではこれまで、胎盤の研究はあまり進んでいませんでした。その理由は、モデルマウスを使って解析しても、胎盤に関しては、マウスとヒトでは種差が大きすぎることに。妊娠中の母体の直接解析は不可能であること。そして、出産を終えた人から提供された胎盤の細胞を使って試験管内で増殖を試みても、成功することがなかったためです。

しかし、岡江教授らが世界で初めて成功した「TS細胞」の培養が、胎盤発生研究の突破口となることが期待されています。「TS細胞は、子宮内における着床期の胎盤に近い細胞です。これまで長い間、胎盤のもととなる細胞の試験管内培養は不可能と言われていました。私たちは、実際に出産を終えた方の胎盤の細胞を使い、試験管の中で子宮内と同じ環境をつくり、かつ、細胞の増殖を決める増殖遺伝子を絞り込むことで、培養に成功しました。この細胞をTS細胞と呼んでいます」。

胎盤発生のカギを握る 遺伝子も発見

岡江教授らはさらに、C19MCという遺伝子が胎盤発生に重要な働きをしていることも発見しました。

着床期の胎盤の細胞に近いTS細胞に対し、胎盤のもとになる細胞がES細胞です。ES細胞は、大きく分けて2種類。着床前の胎児の細胞に近いナীব型ES細胞と、着床後の胎児の細胞に近いプライム型ES細胞です。この2つのES細胞のうち、ナীব型ES細胞がTS細胞に転換することは、これまででも多くの研究グループが報告していました。しかし、プライム型ES細胞がTS細胞になれるかどうかは、研究者によって意見が分かれていました。

岡江教授は、C19MCと呼ばれるマイクロRNAのクラスターが、TS細胞やナীব型ES細胞では高発現し、プライム型ES細胞では低発現であることを解明。C19MCを人工的にプライム型ES細胞に入れると、TS細胞ができることも突き止めました。これで、プライム型ES細胞がTS細胞になれないのは、C19MCが発現していないからだということを明らかにすることができ、論文も発表されました。

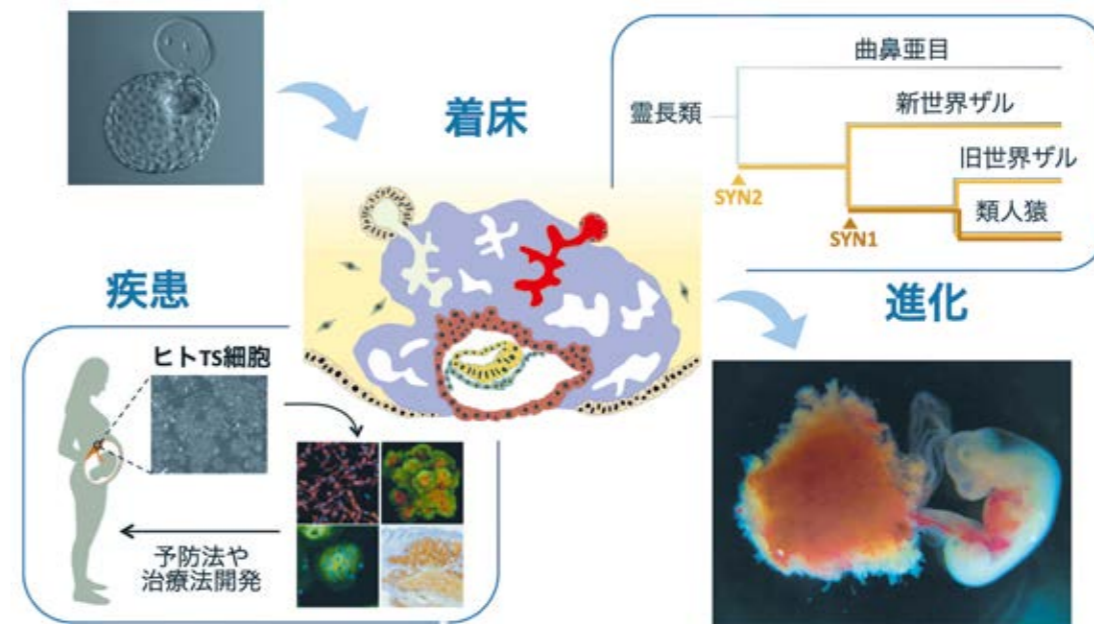
胎盤の異常に関わる 疾患の予防法や治療法も

岡江教授は、研究の柱として3つ掲げています。1つは、ヒトの妊娠における、胎盤の発生と着床メカニズムを解明すること。2つ目が、疾患の研究です。不妊や流産に染色体異常が関わっていること

は分かっていますが、それだけでは説明できないケースも多く、「胎盤の異常が関与している可能性は十分にある」と岡江教授。「研究を進め、妊娠に関わる疾患の予防法や治療法の開発につなげたい」と話します。

そして3つ目が、胎盤研究を通して、生物の「進化」の一端を明らかにすること。「胎盤に関して、ヒトとマウスの種差が大きすぎる理由として考えられることは、妊娠の仕方や妊娠期間の違いです。ネズミは短い妊娠・出産サイクルで勢力を拡大してきましたが、ヒトはおそらく脳の発達に関わるために、長い妊娠期間を持つことで生き残ってきました。そういった生存戦略にも関わるのが胎盤発生だと考えています」。胎盤は、母体と胎児をつなぐだけでなく、様々なホルモンを出し、妊娠を維持できるように母体に働きかける重要な臓器。なぜそういった機能が獲得できたのかも、進化の研究から見出したいと岡江教授は言います。

「誰かがやっている研究の後追いをするのはなく、誰も研究していなくて、そもそもどうやって研究すればいいかわからないような領域にこそ、興味がありません。様々な生命現象をただ観察するのではなく、心の目で見ると。これは私が昔、先輩から言われた言葉です。現象でも数字データの並びでも、常にどんな可能性があるのかを自分の頭で考えながら、そこに意味があることを見つけ出す姿勢を、研究では大切にしています」



Teaching Staff



助教
大池 輝 おおいけ あきら

哺乳類の胎盤は進化発生学的な観点から、非常に興味深い器官です。哺乳類は進化の過程で、多様に胎盤を進化させてきました。その多様性の獲得に大きく寄与しているのがレトロウイルス由来の遺伝子です。短期的にはマイナスな効果をもたらすウイルスによる感染を利用して、哺乳類はどのような戦略で進化してきたのかについて胎盤をモデルにして研究を行っています。