

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、
広島大学関係報道機関

NEWS RELEASE



広島大学

広島大学広報室
〒739-8511 東広島市鏡山 1-3-2
TEL : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

令和 4 年 7 月 28 日

ダウン症を伴う胎盤では「サプレシン遺伝子」が過剰発現していることを発見～新たな予知マーカーとしての応用に期待～

論文掲載

【本研究成果のポイント】

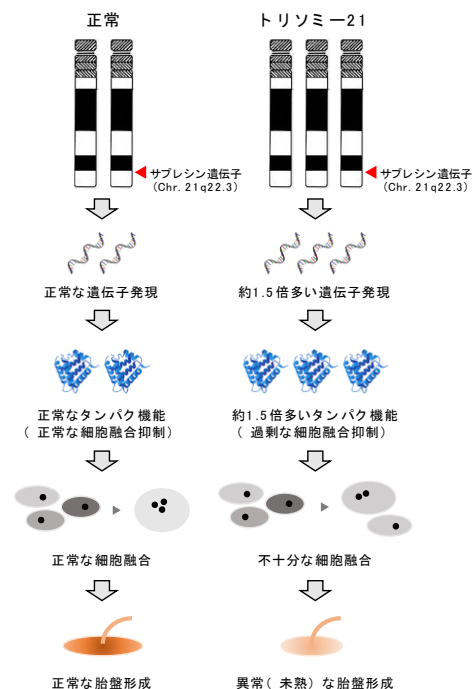
- 細胞融合を抑制的に調節する遺伝子：サプレシンの過剰発現が、トリソミー21（ダウン症候群）を伴う胎盤の形成不全の原因である可能性を明らかにしました。
- ダウン症候群を予測する予知マーカーとして、サプレシン単独または既知のマーカーとの組み合わせにより診断の正確性が向上すると期待されます。

【概要】

広島大学大学院医系科学研究科産婦人科 杉本 潤 助教、山崎友美 助教、工藤美樹 教授、アメリカミズーリ大学産婦人科 Danny Schust 教授らのグループは、細胞融合を抑制するタンパク：サプレシンがトリソミー21を伴う胎盤で過剰に発現していることを発見し、これがダウン症候群で見られる未熟な胎盤形成の原因の一つである可能性を明らかにしました。

サプレシン遺伝子はヒト第21番染色体に座位し、胎盤形成に必須である細胞融合を抑制的に調整するタンパクであることが分かっています。一方、ヒト第21番染色体を1コピー余分に持つトリソミー21の胎盤では、正常核型の胎盤に比べ胎盤形成に異常が確認されることも報告されていました。

本研究では、ヒト第21番染色体に座位するサ



プレシン遺伝子が1染色体分増加することによりその発現量が増加し、胎盤形成を過剰に抑制することを明らかにしました。(上図参照) さらに、サプレシン特異的な新規のELISAアッセイ法を確立したことで、妊婦の母体血からもサプレシンタンパクを定量することが可能となりました。新規のダウン症候群予知マーカーとしての応用が期待されます。

本研究成果は、2022年6月22日にScientific Reports オンライン版に掲載されました。

< 論文発表 >

論文タイトル

Involvement of the HERV-derived cell-fusion inhibitor, suppressyn, in the fusion defects characteristic of the trisomy 21 placenta.

著者

Jun Sugimoto, Danny Schust, Tomomi Yamazaki, Yoshiki Kudo.

掲載雑誌

Scientific Reports

DOI 番号

10.1038/s41598-022-14104-1

【背景】

ヒト胎盤ではシンシチオトロホブラスト(ST)と呼ばれる膜状の融合細胞がその内側に存在するサイトトロホブラスト(CT)細胞と細胞融合を起こし、機能的な胎盤を形成します(※1)。近年この細胞融合過程に、ヒト内在性レトロウイルス(HERV: ※2)由来の遺伝子・タンパクが深く関わっていることが明らかとなってきました。私たちが世界で初めて発見したサプレシン(suppressyn :SUPYN: ※3)もこのHERVの一つで、胎盤特異的な発現によりCT細胞の細胞融合を抑制的に調節することが明らかとなっています。つまり、サプレシン遺伝子・タンパクは胎盤にとって重要な分子であり、その異常は胎盤形成不全を伴う周産期疾患と深く関わることで予想されます。

一方、ダウン症候群(トリソミー21)を伴う胎盤ではST細胞の形成に異常が報告されており、細胞融合の過程に何らかの問題が生じている可能性が示唆されました。しかし、染色体が増加することに起因する細胞融合の異常に関して、はっ

きりとした原因はわかっていませんでした。

そこで今回、サプレシン遺伝子がヒト第 21 番染色体に座位することに着目し、細胞融合抑制タンパク：サプレシンと本疾患に見られる胎盤形成不全との関わりを明らかにしようと考えました。

【研究成果の内容】

予想されたように、サプレシン遺伝子・タンパクはそれぞれ 2.2 倍、2 倍以上の発現増加がトリソミー21 を伴う胎盤で確認されました（図1）。また、この時、サプレシンによる細胞融合抑制効果が亢進し、実際に細胞融合の効率が減少、つまり未融合の細胞が多くなることが明らかとなりました（図2）。以上のことから、トリソミー21 を伴う胎盤では、サプレシンタンパクの増加に起因した細胞融合の低下が原因で、機能的な胎盤形成が行われな可能性が示唆されました。このサプレシンタンパクの増加は、妊婦の母体血を用いた測定でも確認され、サプレシン特異的 ELISA アッセイ法による予知マーカーとしての可能性が証明されました（図3）。

【今後の展開】

サプレシン特異的な ELISA アッセイ法を既知の予知マーカーと組み合わせることで、妊婦母体血を用いたダウン症候群の早期もしくは正確な予知が可能となると考えます。また、胎盤以外の臓器に認められるダウン症候群特有の症状とサプレシンタンパク発現増加との関わりを解析することで、ダウン症候群の発症病態の解明につながる可能性があります。

【参考資料】

図1.コントロールとトリソミー21(TS21)に由来する胎盤サンプルを用いてサプレシンの発現を比較した図。TS21 ではサプレシン遺伝子（左図）とタンパク（右図）の発現が亢進していることがわかる。

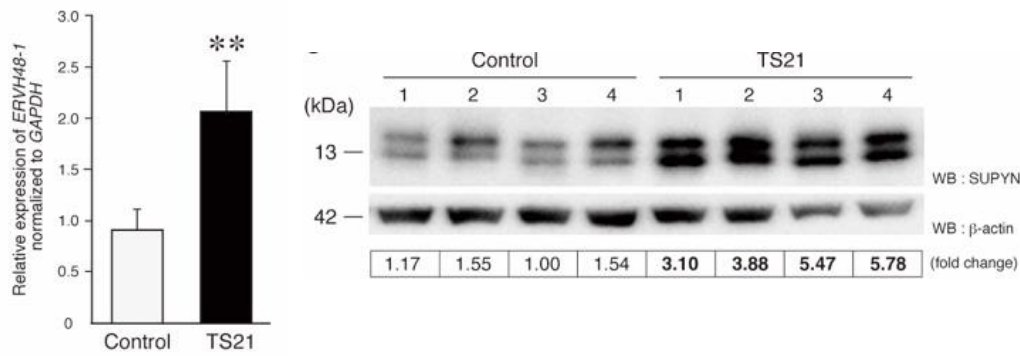


図 2. コントロールとトリソミー21(TS21)に由来するヒト胎盤から単離培養した絨毛初代培養細胞を用いて、細胞融合率を検証した。左図：初代培養細胞の細胞融合状態を免疫蛍光染色法で検証した。赤色はサプレシン、緑色は細胞の境界を染めるE-カドヘリン（これにより細胞融合した細胞を識別できる）、青は核を示す。時間経過により緑色（Eカドヘリン）に囲まれた細胞が減少していることがわかる。右図：細胞融合率をグラフ化したもの、TS21 では細胞融合の割合が減少していることがわかる。

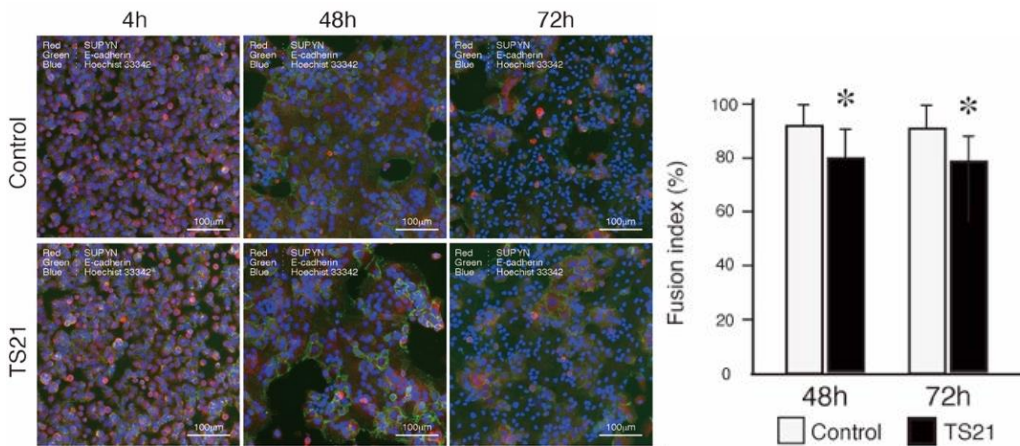
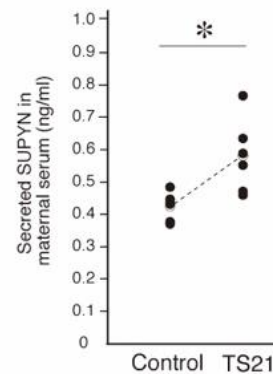
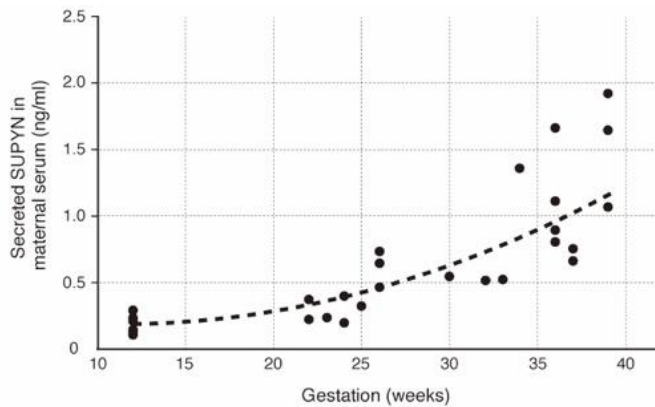


図 3. サプレシン特異的な ELISA アッセイ法を用いた母体血中のサプレシタンパクの検出。左図：正常な妊婦の母体血における、妊娠週数依存的なサプレシタンパクの発現変化を示す。右図：コントロールとトリソミー21(TS21)に由来す母体血を用いて ELISA 法を行った結果、TS21 の母体血中のサプレシン濃度は有意に増加していた。



<用語説明>

(※1)サイトトロホブラスト(CT)とシンシチオトロホブラスト(ST)

ヒトの胎盤は血絨毛性であり、母体血と直接接する絨毛組織の最外層は合胞体栄養膜細胞(シンシチオトロホブラスト)と呼ばれ、母体胎児間の栄養代謝物交換やガス交換を行うとともに種々のホルモンや成長因子を産生し、正常な胎児成長発育に必要な胎盤機能の中心的役割を果たしている。このシンシチオトロホブラストは、その下層に存在する栄養膜細胞(サイトトロホブラスト)の細胞融合により形成される。

(※2)ヒト内在性レトロウイルス(Human Endogenous Retroviruses:HERVs)

外来性(感染性)レトロウイルスが宿主の生殖細胞へ感染し、ウイルスゲノムの挿入を経て、宿主細胞のゲノムの一部になったウイルス配列が起源であると考えられている。ヒトゲノム中の約8%を占めると推定されている。

(※3)サプレシン

ヒト内在性レトロウイルス配列に由来し、胎盤特異的に発現するタンパク。細胞融合を抑制する機能を持つ。(Sugimoto *et al*, 2013 *Sci Rep*.3:1462, 2019 *Sci Rep*.9(1):19502)

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

広島大学 大学院医系科学研究科 産婦人科
助教 杉本 潤

教授 工藤美樹

Tel : 082-257-5262 FAX : 082-257-5264

E-mail : juns@hiroshima-u.ac.jp

E-mail : yoshkudo@hiroshima-u.ac.jp

<報道(広報)に関すること>

広島大学広報室

Tel : 082-424-3701 FAX : 082-424-6040

E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp

発信枚数 : A 4 版 6 枚 (本票含む)