
妊娠期酸化ストレス制御を指向した、 抗酸化物質の胎盤移行および機能の多面的評価

北海道大学大学院薬学研究院・助教 古堅 彩子

■ 目的

胎盤は、胎児の発育や妊娠の維持に重要な臓器である。近年、胎盤における酸化ストレスは、妊娠時の合併症に関連する可能性が報告されている。したがって、妊娠期の胎盤における酸化ストレスバランスの制御は、健康な妊娠および胎児の発育に寄与し得る。これまでに申請者らは、酸化ストレスが関与する病態として、胎児発育不全モデルラットを作成し、シスチン輸送担体 *xCT/SLC7A11* の妊娠中期における発現変動を報告した(2019 研究助成)。シスチンは内因性抗酸化物質の一つであり、酸化ストレス防御に関与する。一方、妊娠時に引き起こされる酸化ストレスに着目して、各抗酸化物質の胎盤への移行および胎盤における機能を多面的に評価した例は少ない。そこで、本研究は、抗酸化物質の胎盤移行性および効果を明らかにすることで、胎盤酸化ストレスバランス制御に有用な成分を探索することを最終目標とした。本検討では、抗酸化物質の効果を評価するにあたり、*xCT* 等の指標となり得るマーカーについて検討を行った。

■ 方法

胎盤の細胞モデルとして、ヒト絨毛癌由来 BeWo 細胞およびヒト栄養膜幹細胞(TS)を使用した。BeWo 細胞は、分化誘導試薬である forskolin により ST 様細胞に分化させた(BeWo(FK))。また、未分化状態である TS^{CT} を分化培地で培養することにより ST 細胞(ST-TS^{CT})へ分化させた。さらに、出産後のヒト満期胎盤の絨毛部分を解析に使用した。なお、ヒト検体を用いた検討は、自主臨床研究倫理審査委員会の承認を受け実施した。各種マーカーの mRNA 発現レベルは、real-time PCR により評価した。

■ 結果および考察

各種細胞モデルにおいて、*xCT* は mRNA レベルで十分な発現が確認され、ヒト満期胎盤に比べ高い傾向を示した。また、補助タンパク質である 4F2hc、転写因子である nuclear factor-erythroid 2-related factor 2(NRF2)や activating transcription factor 4(ATF4)も十分な発現が確認された。また、酸化ストレスマーカーとして、heme oxygenase 1(HO-1)や superoxide dismutase 1(SOD1)、SOD2 の発現も確認された。一方、SOD3 は、ヒト胎盤における発現は確認されたものの、細胞モデルにおける発現が極めて低いことが示唆された。また、BeWo 細胞を用いた検討により、ATF4 のノックダウンは *xCT* の発現を減少させることを示した。一方、NRF2 のノックダウンは、*xCT* 発現に有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果から、胎盤細胞における *xCT* 発現制御には、NRF2 よりも ATF4 の寄与が大きいことが示唆された。

■ 結語

本研究では、胎盤における抗酸化物質の効果を評価するにあたり、*xCT* 等の指標となるマーカーについて検討を行った。各種胎盤細胞モデルにおいて、*xCT* や関連遺伝子、および酸化ストレスマーカーの遺伝子レベルにおける発現を確認した。また、胎盤細胞における *xCT* 発現制御には、NRF2 よりも ATF4 の寄与が大きいことが示唆された。今後は、*xCT* 発現制御の詳細なメカニズムについて検討するとともに、今回解析したマーカーに対する抗酸化物質の影響、さらには選定した化合物の胎盤細胞への移行性も含めた解析を行なっていく予定である。