

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号	2023C-14	
研究開発課題名	妊娠における内因性二本鎖 RNA が果たす役割の研究基盤整備	
分類※	<input type="checkbox"/> ① <input type="checkbox"/> ② <input checked="" type="checkbox"/> ③ <input type="checkbox"/> ④ <input type="checkbox"/> ⑤ <input type="checkbox"/> ⑥ <input type="checkbox"/> ⑦	
区分	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input checked="" type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> S	
主任研究者	所属	免疫アレルギー・感染研究部
	役職	上級研究員
	氏名	本村健一郎
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日	

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者の QOL 向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

成果の概要

妊娠高血圧症候群や胎児発育遅延などの妊娠合併症の究極的な治療は分娩のみであり、母体・胎児管理に難渋することも多いことから、妊娠合併症の早期診断方法、予防法、治療法の確立は喫緊の課題である。胎盤は妊娠維持に欠かせない臓器であり、妊娠期間中に胎児の発育を担う。さらに、胎盤機能障害は上記のような妊娠合併症に深く関わっている。しかし、そのような胎盤障害がどのようにして起こるのかに関しては、まだ明らかになっていない。

申請者らは、胎盤の機能細胞である栄養膜細胞には二本鎖 RNA を認識する受容体が特異的に発現することを発見した。本研究ではそれらの受容体の栄養膜細胞における役割を解析するとともに、妊娠における内因性二本鎖 RNA の役割を検証するための探索的研究を行い、今後の妊娠合併症検体の解析やメカニズム解明のための基盤を整備することを目的とした。

具体的な研究計画として、①内因性二本鎖 RNA の同定方法の確立と②栄養膜細胞中の二本鎖 RNA の変化と分化・細胞障害の関係の解析を設定した。これらのうち、特に②は達成に多くの試行錯誤が必要であると思われたため、重点的にエフォートを割き研究を実施した。初めに、初代栄養膜細胞に効率的に遺伝子導入、遺伝子 Knockdown を実施する手法を世界で初めて確立した。その手法を用いて、初代栄養膜細胞の内因性二本鎖 RNA の代謝に関わる経路を抑制したところ、同細胞に細胞死が誘導された。さらに、本来刺激に反応して産生されるはずのイン

ターフェロンがこの経路の抑制のみで産生された。以上から、内因性二本鎖 RNA の蓄積が、栄養膜細胞の細胞死やインターフェロン産生により機能障害を来すことが示唆された。また、①の二本鎖 RNA の同定に関しては、初代栄養膜細胞を用いて二本鎖 RNA の蛍光免疫染色を実施し、実際に栄養膜細胞内に内因性二本鎖 RNA が認められることを示した。組織での同定に関しては、合成二本鎖 RNA を静脈内投与したマウスの腎臓・肝臓を用いて染色方法の標準化を実施し、組織上で二本鎖 RNA が染色されることが確認できた。現在は実際にヒト胎盤組織での二本鎖 RNA の同定を実施している。

これらの結果は、胎盤の機能を司る栄養膜細胞において、内因性二本鎖 RNA の蓄積がその機能障害を引き起こし、胎盤機能不全の原因となるという、全く新しい妊娠合併症発症メカニズムの存在の可能性を示唆する。今後は、ヒト生体試料内（血清や胎盤など）での二本鎖 RNA の同定方法を確立するなど、この知見を臨床で活用できるよう、更なる検討を進めていく方針である。