

21PO-pm304S

マウス栄養膜幹細胞の分化に伴う OATP2A1 発現変動と HIF1 α の影響

○井坂 真実¹, 西村 友宏¹, 稲垣 舞¹, 田辺 美那子¹, 野口 幸希¹, 登美 斉俊¹ (慶應大薬)

【目的】 OATP2A1 は胎盤 spongiotrophoblast (SpT) に高発現し、prostaglandin (PG) E₂ を輸送することで SpT での PGE₂ 代謝に関与する。妊娠初期の胎盤は低酸素環境にあり、低酸素誘導因子 HIF1 α は胎盤栄養膜幹(trophoblast stem: TS)細胞の SpT への分化を促すことが報告されている。よって、HIF1 α は SpT における OATP2A1 発現にも関与する可能性がある。本研究は、マウス TS 細胞の分化に伴う OATP2A1 発現変動と、発現に及ぼす HIF1 α の影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】 未分化培地から分化抑制因子を除去した時点を分化開始点とし、TS 細胞の分化に伴う OATP2A1、Tpbpa、および Prl8a8 の mRNA 発現変動を 8 日目まで評価した。さらに、低酸素状態を模倣する CoCl₂ または HIF プロリン水酸化酵素阻害剤 roxadustat の存在下、TS 細胞を分化開始点から 24 時間培養し、HIF1 α タンパクと各 mRNA の発現変動を、Western blot および定量 PCR でそれぞれ評価した。

【結果】 TS 細胞の分化を誘導することで、SpT のマーカーである Tpbpa および Prl8a8 の mRNA 発現量は経時的に上昇し、少なくとも一部の TS 細胞は SpT への分化が促されていることが示唆された。分化を誘導することで、TS 細胞における OATP2A1 の mRNA 発現量も経時的に上昇し、分化 8 日目における OATP2A1 の発現量は誘導前の 10 倍以上であった。TS 細胞を CoCl₂ あるいは roxadustat 存在下で培養したところ、いずれの条件においても、非存在下と比較して HIF1 α タンパク発現は誘導されたものの、OATP2A1 mRNA 発現量は低下することが示された。

【考察】 TS 細胞における OATP2A1 発現は、TS 細胞の分化に伴って上昇することが示された。さらに、HIF1 α は OATP2A1 の発現を負に制御することが示唆され、これは HIF1 α が SpT への分化を促すとの過去の報告とは異なるものであった。