

胎盤における合胞体栄養膜細胞の融合にフリッパーゼ ATP11A が 必須であることを発見

細胞膜の脂質二重層を構成するリン脂質は内層・外層間で非対称的に分布している。ホスファチジルコリンやスフィンゴミエリンは主に外層に存在するのに対し、ホスファチジルセリン (PtdSer) やホスファチジエタノールアミン (PtdEtn) は内層に限局している。このリン脂質非対称性は、アポトーシス時などの局面で崩壊し、細胞表面に暴露された PtdSer が “eat me” シグナルとして作用するなど様々な生命現象に関与している。これまでに IFReC 免疫・生化学 長田重一教授のグループは、カスパーゼ依存的に不活化する細胞膜フリッパーゼとして ATP11A と ATP11C を同定し、これら分子が細胞膜に PtdSer と PtdEtn を外層から内層へ移層することを明らかにしてきた。今回、同研究室の落合由貴特任研究員、瀬川勝盛准教授 (現 東京医科歯科大学・教授) 及び長田重一教授は、順天堂大学の鈴木ちぐれ助教・内山安男教授との共同研究により、フリッパーゼ ATP11A が胎盤形成に必須であることを明らかにした。ATP11A が欠損した胎盤では合胞体栄養膜細胞の融合に欠陥が見られ、胎盤ラビリス層が未発達であった。

ATP11A と相同の機能を持つ ATP11C 遺伝子欠損マウスは、B 細胞欠損症や胆汁鬱滞、貧血などを引き起こす。長田教授らは以前 ATP11C 遺伝子欠損マウスの B 細胞欠損症は B 細胞が PtdSer を構成的に暴露、生きながらマクロファージによって貪食されることによることを報告した (Segawa et al. PNAS 115, 12212, 2018)。今回、落合由貴研究員が ATP11A 遺伝子欠損マウスを樹立しようとしたところ、このマウスは胎生致死であった。ATP11A は胎生期の心筋細胞に強く発現し、*Atp11a* 遺伝子欠損胎児では心室壁の菲薄化や心室中隔欠損が観察された。しかし、心筋細胞特異的な *Atp11a* 遺伝子欠損マウスや胎仔特異的 *Atp11a* 遺伝子欠損マウスは正常に発達・生存した (図 1) ことから、このマウスでは胎盤に欠陥ある可能性が考えられた。

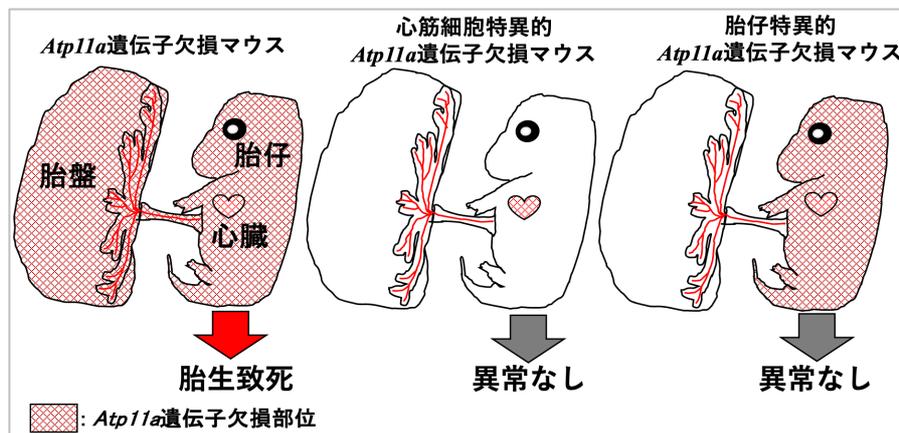


図 1 ATP11A 遺伝子欠損マウスは胎生致死となる。一方、心筋細胞特異的・胎仔特異的 ATP11A 遺伝子欠損マウスは正常に発生する。

実際、ATP11A は胎盤ラビリス層で非常に強く発現していた。ラビリス層では単核の栄養膜細胞の融合によって形成される合胞体栄養膜細胞が母体と胎仔を区切り、母体と胎仔間での栄養や代謝産物などの交換を行う (図 2 左)。*Atp11a* 遺伝子欠損マウスの胎盤では合胞体栄養膜細胞が正常に形成されておらず、ラビリス層の大きさも顕著に減少していた。そこで、フリッパーゼの合胞体形成への影響を調べるため、ヒト絨毛癌細胞株 (BeWo 細胞)を用いてフリッパーゼ欠損株を樹立

した。BeWo 細胞の細胞内 Ca^{2+} を上昇させると PtdSer が暴露される。 Ca^{2+} 濃度を元に戻すと野生型の細胞では暴露された PtdSer は速やかに消失したがフリッパーゼ欠損細胞では長時間にわたって PtdSer が暴露されていた。ついで、BeWo 細胞を細胞内 cAMP を上昇させるフォルスコリンで処理すると野生型の細胞では細胞接着因子カドヘリンの発現が減少し、細胞は融合したが、フリッパーゼ欠損細胞細胞ではほとんど起こらなかった (図 2 右)。

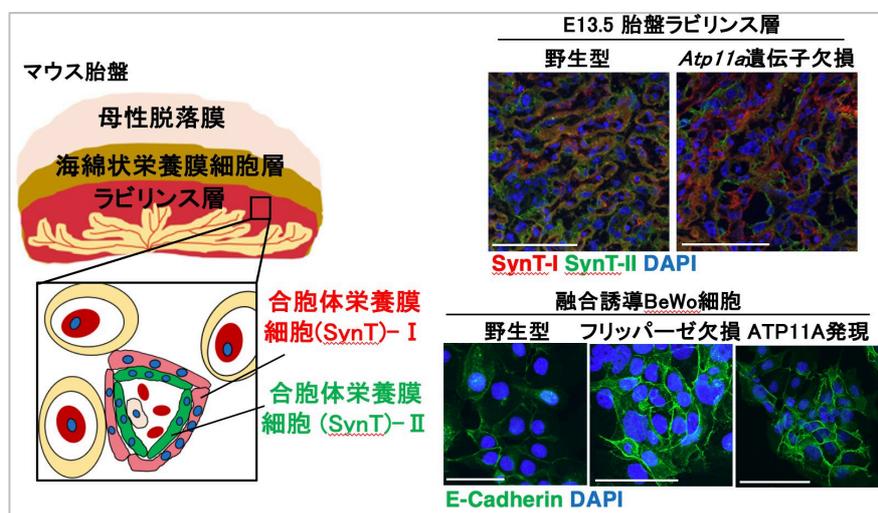


図 2 マウス胎盤は、主に母性脱落膜・海綿状栄養膜細胞層・ラビリンス層によって構成される。ラビリンス層では、2 種の多核の合胞体栄養膜細胞を介して母体胎仔間の栄養などの交換が行われる。*Atp11a* 遺伝子欠損胎盤では、合胞体栄養膜細胞の異形成が見られ、また、フリッパーゼを欠損した BeWo 細胞では細胞融合が阻害されていた。

以上の結果から、細胞膜フリッパーゼが合胞体栄養膜細胞の融合に重要な役割を果たすこと、この欠損は胎盤の成熟不良を起こし、個体発生に致死的に作用することが明らかになった。また本研究によって、PtdSer がアポトーシス時の "eat me" signal としてだけでなく、合胞体栄養膜細胞形成においても何らかの作用を持つ可能性が示唆された。抗リン脂質抗体症候群がヒトの不妊症を起こすことが示唆されている。今回見出したフリッパーゼ機能の欠損も流産などに関与している可能性が考えられる。

Journal: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (April 28, 2022 online)

Title: Inefficient development of syncytiotrophoblasts in the *Atp11a*-deficient mouse placenta.

Authors: Yuki Ochiai, Chigure Suzuki, Katsumori Segawa, Yasuo Uchiyama, and Shigekazu Nagata