

3月15日(月)

Symposium session: Environmental Influences on Placental Origins of Development (シンポジウム：胎盤由来の発達への環境影響)

Abstract No. 1016

Environmental Influences on Placental Structure and Function (胎盤構造と機能への環境影響)

T. Schug, National Institute of Environmental Health and Sciences (NIH/NIEHS), USA

Slide 1-6

NIEHS では、2014 年から「Environmental Influences on Placental Origins of Development (ePOD) Program (胎盤由来の発達における環境影響)」という名称の研究プロジェクトを進めている。胎盤は、ヒトの発生と出産後の健康および母親の健康に大きな影響を与えるにも関わらず、未知な部分の多い臓器である。胎盤は成人してから形成され、捨てられる唯一の臓器である。胎児を育て、守る機能があるほか、胎児にとり肝臓、肺、腎臓、内分泌、免疫システムをつかさどる重要な臓器である。胎児の性別により、男性の胎盤、女性の胎盤との違いがある。しかし、妊娠中は胎盤の状態を調べるのが困難であるため、その組織、機能、内分泌シグナリング、化学物質の移動、毒性影響、免疫機能など、研究が進んでいない。胎盤は、母体と胎児の間の分子の移動を活発に行っている。胎児の免疫システムを運び、形成する。胎児と母親の両方に影響を与える内分泌を生成する。母体の血中の化学物質の有害性を低減することもある。胎盤は半透性の臓器で、母親と胎児を分けている。薬物代謝の第Ⅰ、第Ⅱ相の役割を果たす。様々な代謝酵素や、妊娠中減少する化学物質の無害化機能をつかさどるトランスポーターを有している。化学物質が胎盤を通過するかどうかは、化学的、物理的性質によって異なる。

Slide 7

臭素化難燃剤 (PBDE) やポリ塩化ビフェニール (PCB)、ダイオキシン、有機塩素系農薬、フロン系物質、金属、たばこの煙、環境ホルモンなど多くの環境汚染物質が胎盤を通して胎児に移行することが知られている。しかしどれくらい

の濃度、粒子で透過するかなどは分かっていない物質が多い。また、汚染物質が胎盤の機能に与える影響はあまり知られていない。汚染物質の直接的な影響なのか、胎盤を経由することによる二次的な影響なのかもわかっていない。

Slide 8

動物実験も種々行われているが、マウス、モルモット、羊、霊長類で胎盤の形状や機能が異なるため、ヒトへの影響を知ることは難しい。

Slide 9

男の胎児の場合は男の胎盤を、女の胎児の場合は女の胎盤を形成する。胎盤には独自のマイクロバイーム（微生物叢）を持つ、という科学者もいる一方、胎盤は妊娠中にマイクロバイームを獲得する、という科学者もいる。出産時には450グラムほどになる。

Slide 10

胎盤は内分泌臓器であることを忘れてはならない。

HCG (Human Chorionic Gonadotropin = ヒト絨毛性ゴナドトロピン)を分泌し黄体を維持する。プロゲステロンを分泌して子宮内膜を維持する。エストロゲンを分泌する。非妊娠時と比較すると **30 倍**にもなる。胎盤性ラクトゲンを分泌し、乳腺の発達を促進させる。つまり、胎盤は内分泌を生成すると同時に、内分泌作用をする化学物質に対して反応するのである。

Slide 11

不健全な胎盤は胎児の健康な発達を阻害する。染色体異常、催奇形影響、死産、早産、低出生体重、流産、神経管発達異常などが起こりうる。また、近年話題になることが多い **Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)** 仮説で語られるように、胎児期に出生後の健康が決定づけられる可能性がある。

Slide 12

不健全な胎盤は、母体の健康にも悪影響を及ぼす。子癩前症、妊娠糖尿病、再発性流産、早産、慢性の炎症、妊娠中および出産後の内分泌不全などである。すなわち、胎盤の健康は、胎児と母体の健康にとり非常に重要である。

Slide 13

そこで、NIEHS では、**Environmental Influences on Placental Origins of Development (ePOD) Program** を立ち上げた。その目標は以下のとおり。

- 胎盤の機能や影響を評価できる新しいモデルや方法の開発とその応用を促進すること
- 胎盤が形成される初期に環境汚染物質に暴露された際の、胎盤の生理、内分泌、免疫、代謝機能への影響を知ること
- 環境汚染物質に暴露された際の胎盤の状態やそれに由来する胎児および母体への健康影響との関係を明らかにすること

Slide 14

ePOD プログラムでは、第一期（2014 年から現在まで）で、**NICHD (National Institute of Child Health and Human Development=国立小児保健および発生研究所)**と **Human Placenta Project**（ヒト胎盤プロジェクト）と一緒に、以下の事業を行ってきた。

その目的は、胎盤の発達における環境影響について理解し、より健康な妊娠を促進することである。

- ヒト胎盤プロジェクトワークショップ（6回）
- ヒト胎盤プロジェクトのリーダー会合
- 妊娠および周産期部スタッフ会合

これまでにいくつかのプロジェクトに研究費を提供してきた。例えば、フタル酸暴露による胎盤影響や大気汚染物質による胎盤影響などの研究である。

Slide 15

ePOD プログラム第二期（2016 年から現在まで）

胎盤への環境影響を知るため、学際的な環境科学プログラムを発展させる。ヒトへの影響と、動物を使った基礎科学プログラムも含める。

Slide 16

環境汚染物質の胎盤への暴露による影響を評価するための *In vitro* と *in vivo* のモデルと方法を開発する

どの化学物質が胎盤の組織や機能を変化させるのかを明らかにする

胎盤への暴露評価を予想する手段や技術を開発する

胎盤への暴露がどのように母親と胎児の短期および長期の健康に影響するのかを理解すること

Slide 17

そのため、NIEHS は 2017 年から ePOD プログラムで以下のプロジェクトに予算をつけてきた。どのように環境汚染物質の暴露が胎盤の成長や発達、機能、その後の子どもの健康に影響するかを調べるためには、動物／細胞のモデルとヒト胎盤組織やバイオマーカーなどを組み合わせる必要があるからである。

- モデルシステム（細胞、動物など）とヒトを対象としたプロジェクトの組み合わせ
- コホートを基礎にした研究
- 胎盤の健康が胎児の健康に与える影響についての研究

以下、ePOD で研究費を提供した大学などによる研究を紹介する。なお、これらはまだ初期段階なので、結果を報告するまでにはあと数年必要である。

Slide 18, 19

プロジェクト名：環境汚染物質が胎盤に与える影響

研究機関：Rutgers University（ラトガーズ大学）

Goals（目的）：胎盤における化学物質の **transporter** の役割を明らかにすること

Outcomes（成果）：化学物質と栄養の胎盤を介した移動と、胎盤の健康状態および機能への影響

対象物質：カドミウム

コホート：UPSIDE(Understanding Pregnancy Signals and Infant Development)

コホートプロジェクト。300 人の女性、290 出生が対象

成果の一例：胎盤のバリアが弱ると重金属の毒性への感受性が上がる

Slide 20, 21

プロジェクト名：発達途上の胎盤への農薬暴露と児の脳神経発達とを関連づける胎盤機能ネットワーク

研究機関：Emory University (エモリー大学)

Goals (目的)：胎盤への暴露が遺伝子ネットワークをかく乱し、それが児の長期にわたる脳神経系への影響につながるかを明らかにする

Outcomes (成果)：児への遺伝子シグナル伝達や脳神経発達への影響

対象物質：ピレスロイド

動物実験：マウス

コホート：タイの「SAWASDEE Birth Cohort Study Thailand」300組の母児対象
成果の一例：マウスを使った実験で、クロルピリホスに受精の2週間前から妊娠中ずっと暴露されていると、胎盤中の遺伝子のいくつかは発現が低くなり、生まれた胎仔の脳内の遺伝子のいくつかは過剰に発言することが認められた。

Slide 22, 23

プロジェクト名：胎盤起源のフタル酸によって引き起こされた胎児の発達異常
研究機関：University of Pittsburg (ピッツバーグ大学)

Goals (目的)：胎盤初期(器官形成期、性分化のタイミング)におけるフタル酸暴露の影響について明らかにする

Outcomes (成果)：妊娠初期のHCG(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)と新生児の肛門生殖器官距離

対象物質：フタル酸

動物・細胞モデル実験：人胎盤と胎児性腺の3Dモデル

コホート：UPSIDE (Understanding Pregnancy Signals and Infant Development) コホートプロジェクト。300人の女性、290出生が対象。およびTIDES (The Infant Development and Environment Study)プロジェクト。68件の妊娠が対象
成果の一例：妊娠初期にフタル酸に暴露されると、女兒の場合HCGが上昇するが、男児の場合は下降する。

Slide 24

新しい論文で紹介された図である。催奇形性物質（灰色の点で示す）が妊娠のごく初期の胎盤にどのように移行していくかを示したものである。A はカテゴリー 1 で、妊娠 10-12 週で、催奇形性物質が直接胚発生に作用する。B はカテゴリー 2 で、妊娠 10-12 週で、催奇形性のある分子の胎盤における動きを示す。C はカテゴリー 3 で、妊娠 1 か月以内で催奇形性物質が胚に入り、胎盤が形成される前に胚が催奇形性を持つ。D はカテゴリー 4 で、妊娠のごく初期にいくつかの段階を経て催奇形性物質が胎盤の組織に入っていく様子である。

Slide 25-27

プロジェクト名：環境化学物質に対する胎盤の反応

対象機関：University of Kansas Medical Center（カンザス大学メディカルセンター）

Goals（目的）：環境暴露による hemochorial placenta（血液漿膜胎盤）の発達への影響を調査すること

Outcomes（成果）：AhR シグナリング、胎盤分化と発達への影響

対象物質：ベンゾ（a）ピレン

動物実験：AhR ノックアウトマウスと他の胎盤モデル

コホート：Truman Medical Centers / University Health Cohort

成果の一例：動物（ラット）とヒトでは明らかに異なり、ラットでは endothelial cell（内皮細胞）を経由して AhR は trophoblast cell（栄養膜細胞）に間接的に影響するが、ヒトでは直接に影響する。ヒトの場合どのような影響が出るのか、コホートによって調査することが重要である。

Slide 28

プロジェクト名：胎盤の形態、機能と病理：環境暴露と新生児および小児の健康との関係

対象機関：Institute for Basic Research and Development, NY; University of Rochester School of Medicine（ロチェスター大学医学部 基礎研究と発達についての研究機関）

目的：胎内での金属暴露が胎盤にダメージを与えたり、児に健康影響を与えるのかを明らかにする

Outcomes（成果）：胎児の性分化、児の代謝および生殖への影響

研究対象物質：金属類

動物実験：Placental perfusion, primary placental cells (胎盤灌流、初代胎盤細胞)

コホート：1000人の早産コホート

(成果例示さず)

Slide 29

プロジェクト名：PCB Epigenomic Brain & Behavior Lasting Effects Study = PEBBLES (PCB エピジェノミック脳および行動の長期影響)

対象機関：University of California Davis (カリフォルニア大学デイビス校)

Goals (目的)：PCB 暴露がゲノムと相互に作用して胎盤における DNA のメチレーションシグナチャーをかく乱するか、脳神経発達障害を予想することを目的に、明らかにする。

Outcomes (成果)：胎盤を経由しての化学物質と栄養の移行、胎盤の健康と機能
対象物質：PCB 類

動物実験：マウスを使った胎内暴露モデルと胎盤細胞

コホート：MARBLES (Markers of Autism Risk in Babies – Learning Early Signs) という大きなコホートの一部である PEBBLES

成果の一例：このプロジェクトにより、胎盤の differentially methylated genes の重要な遺伝子の ontology がわかった。

図は、PCB に暴露された胎盤中で同定された DNA のメチレーションのパターンが、脳の中で同定された同様の遺伝子の機能と pathway (経路) に似ていることを示すものである。

周産期に、PCB 類 (1mg/kg/日=MARBLES コホートで明らかにされたヒトの暴露レベル) に暴露された母マウスの胎生 18 日の胎盤と脳内の DNA メチレーションパターンを示す。全体的に胎盤内の DNA メチレーションが下がっている。遺伝子レベルでは、胎盤内の DNA メチレーションパターンは脳内のそれと似ている傾向がある。PCB 暴露によるメチレーションへの影響をマシンラーニングで予測してみた。

Slide 31

NIEHS は子宮内環境暴露による次世代健康影響を調べるために、DOHaD に関する研究に資金を提供してきた長い歴史がある。ePOD プロジェクトが環境暴

露による健康影響をさらに解明するのに役立つことを期待している。また最近では、NIEHS は子宮への環境汚染物質暴露、妊娠中の暴露による母親の短期・長期健康影響についても研究補助をしているが、その多くが胎盤経由の汚染物質の移行、胎盤の組織、機能について研究している。

母親の健康影響研究プログラムは、妊娠と母親の感受性についての研究であり、妊娠初期と妊娠中の有害物質への暴露と母親の罹患率を関連付ける証拠を研究する

- 子癩前症と子癩
- 妊娠高血圧症
- 免疫機能低下
- 肥満
- 乳がんおよび子宮がん
- 子宮内膜症
- 授乳、腸内細菌その他

しかし、母親の直接暴露や長期間の健康影響についてはこのプロジェクトでは重きを置いていない。