

令和 6 年 4 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05757

研究課題名（和文）着床前胚に由来する幹細胞を用いた全能性の再構築

研究課題名（英文）Reconstruction of totipotency using stem cells derived from preimplantation embryos

研究代表者

岡江 寛明（Hiroaki, Okae）

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：10582695

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 96,000,000円

研究成果の概要（和文）：マウス人工胚盤胞の作製と、ヒト胚盤胞を構成する全細胞系譜の幹細胞化を目的として、以下の研究を実施した。マウスにおいては、胚盤胞を構成するエピプラスト、栄養膜、原始内胚葉の3つの細胞系譜の内、これまで報告がなかった原始内胚葉幹細胞(PrES細胞)の樹立に成功し、発表した(Science 2022)。ヒトにおいては、ES/iPS細胞からTS細胞への分化誘導系を確立し、ヒト栄養膜細胞系列への運命決定に霊長類特異的なマイクロRNAクラスターC19MCが重要であることを報告した(Nat Commun 2022)。さらに、ヒト卵黄嚢組織から、長期培養可能な幹細胞株の樹立に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、マウスPrES細胞やヒト卵黄嚢幹細胞を樹立することに初めて成功した。さらに、マウスPrES細胞を用いた人工胚盤胞の再構築、ヒトTS細胞を用いた栄養膜系列への運命決定機構の解析などを通して、幹細胞を用いて哺乳類の初期発生を研究するための技術基盤を確立した。

研究成果の概要（英文）：This study aims to generate mouse artificial blastocysts and to derive stem cells from all cell lineages constituting a human blastocyst. In mice, we succeeded in establishing primitive endoderm stem cells (PrES cells) for the first time (Science 2022). In humans, we established a differentiation system from ES/iPS cells to TS cells and found that the primate-specific microRNA cluster C19MC is important in this process (Nat Commun 2022). Furthermore, we have established a new stem cell line from human yolk sac tissue.

研究分野：発生生物学

キーワード：全能性 ES/iPS細胞 栄養膜幹細胞（TS細胞） 原始内胚葉幹細胞（PrES細胞）

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

唯一全能性を保持する受精卵は、卵割を繰り返し、胚盤胞と呼ばれる初期胚を形成する。胚盤胞はエピプラスト、栄養膜、原始内胚葉の3種類、数10個の細胞で構成される。なぜこの単純な構造から個体生命を形成できるのか、その機構は謎に包まれている。我々はこれまでに、高品質のマウス胚性幹細胞(ES細胞)、栄養膜幹細胞(TS細胞)、原始内胚葉幹細胞(PrES細胞)の樹立に成功するとともに、マウスTS細胞より、栄養膜様シスト構造を作製する技術確立している(PLoS ONE 2014, 特願 2015-102260)。また、ヒト初期胚のエピゲノム解析やヒトTS細胞の樹立にも成功している(Cell Stem Cell 2018, Am J Hum Genet 2016)。本研究では、これらの幹細胞培養技術を発展させ、マウス人工胚盤胞の作製と、ヒト胚盤胞を構成する全系列の幹細胞化に取り組む。

2. 研究の目的

本研究では、胚盤胞に由来する幹細胞を組み合わせることで、胚発生能を有するマウス人工胚盤胞を作製する。さらに、ヒト胚盤胞を構成する全系列の幹細胞化と、ヒト初期発生に関する基礎的研究を行う。マウス人工胚盤胞は、培養細胞のみを用いて無限に個体を作出する技術の開発につながる。また、ヒト全系列の幹細胞化は、胚を用いることなくヒト初期発生を研究するための技術基盤の確立につながる。以上の研究により、全能性の理解と再構築に貢献する。また、ヒトおよびマウス由来幹細胞を提供することにより、領域全体の研究推進に貢献する。

3. 研究の方法

(1) マウス PrES 細胞の樹立

2細胞期に電気融合を行うことで作製した4倍体胚を宿主として、胚盤胞にES細胞およびTS細胞を移植することでキメラを作製した。ほぼ全ての胚の細胞がES細胞に置き換わり、また胎盤の殆どの細胞がTS細胞に置き換わったキメラを作製することができた。しかし、どちらの細胞も卵黄嚢の内胚葉層に寄与することは出来なかった(図1左)。したがって、全ての胚および胚体外組織を幹細胞で作製するためには、卵黄嚢の内胚葉層のソースとして原始内胚葉の幹細胞が必要であることが強く示唆された。幹細胞によって全能性を再構成するために、残る原始内胚葉からの幹細胞の樹立を行った。

(2) ヒト ES/iPS 細胞から TS 細胞への分化転換

着床前のエピプラストに近い性質を持つナীব型ヒトES/iPS細胞と、着床後のエピプラストに近いプライム型ヒトES/iPS細胞を用いて、ES/iPS細胞からTS細胞への分化誘導系を作成した。さらに、誘導した細胞のエピゲノム解析を行い、ヒト栄養膜細胞系列への細胞運命決定機構を解析した。

(3) ヒト卵黄嚢幹細胞の樹立

ヒトのES/iPS細胞、胚盤胞、卵黄嚢組織などを用いて、ヒト卵黄嚢幹細胞の樹立を試みた。マウスPrES細胞やヒトの各種幹細胞の培養条件を参考にするとともに、ヒト原始内胚葉系列で発現する受容体の情報も加味して培養条件の検討を行った。

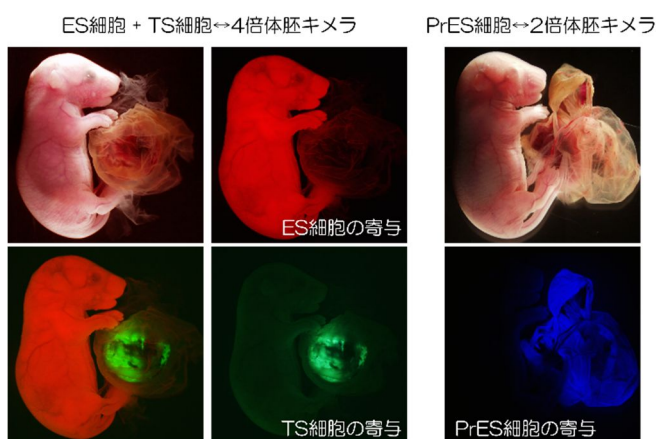


図1. 幹細胞を用いたキメラ胚の作製.

ES細胞とTS細胞を共に用いて、4倍体胚を宿主として移植すれば、胚の殆どの細胞がES細胞に由来し、胎盤の大部分の細胞がTS細胞に由来するキメラを作製できる(E18.5)。どちらの幹細胞も卵黄嚢の内胚葉層には寄与しない(左)。本研究で樹立したPrES細胞を原始内胚葉が形成されない胚を宿主として移植すれば、卵黄嚢の殆どの細胞がPrES細胞に由来するキメラを作製できる(E18.5)(右)。ES細胞、TS細胞、PrES細胞を合わせて用いれば、全ての胚および胚体外組織をカバーできる。

4. 研究成果

(1) マウス PrES 細胞の樹立

無血清条件下、FGF4、CHIR99021、PDGF-AAを添加した培地を用い、MEFフィーダー細胞上で胚盤胞を培養することによって、PrES細胞を樹立できることを見出した。PrES細胞は、着床前胚盤胞の原始内胚葉と良く似た分子生物学的特徴を保持していた。また胚盤胞をMEKの阻害剤であるPD0325901で処理すれば原始内胚葉が失

れ、これら胚は初期発生過程で胚性致死となる。これら胚盤胞を宿主として用い、PrES 細胞を移植すれば、胚を致死から救済し、卵黄囊の内胚葉層の殆どの細胞が PrES 細胞に由来する卵黄囊キメラを作製することができた。ES 細胞、TS 細胞、PrES 細胞を合わせて用いることによって、胚および胚体外の全ての組織をカバーできることを示した(図 1 右)。さらに ES 細胞、TS 細胞、PrES 細胞を組み合わせ、胚オルガノイドを作製し、義妊娠マウス子宮への移植を行った。これらは高効率で着床し、胚に似た組織を形成したが、正常な胚を発生させることはできなかった(Science, 2022)。

(2) ヒト ES 細胞から TS 細胞への分化転換

ナイーブ型ヒト ES/iPS 細胞は TS 細胞へと自発的に分化できるが、プライム型 ES/iPS 細胞は分化できないことを見出した。このような表現型の違いの原因を探るため、WGBS、RNA-seq、miRAN-seq を行った。その結果、プライム型 ES/iPS 細胞では 19 番染色体上の miRNA クラスタ(C19MC)が DNA メチル化によって抑制されていることを明らかにした。一方、ナイーブ型 ES/iPS 細胞や TS 細胞では、C19MC は脱メチル化されていた。ゲノム・エピゲノム編集技術を用いて C19MC のプロモーター領域を改変したところ、C19MC が TS 細胞の維持および分化に必須であること、C19MC を再活性化させたプライム型 ES/iPS 細胞は TS 細胞へと分化可能であることが明らかとなった(Nat Commun 2022、図 2)。また、C19MC に含まれる miRNA のターゲット遺伝子の予測を行い、p53 シグナルに関連する遺伝子群が濃縮されていることを突き止めた。

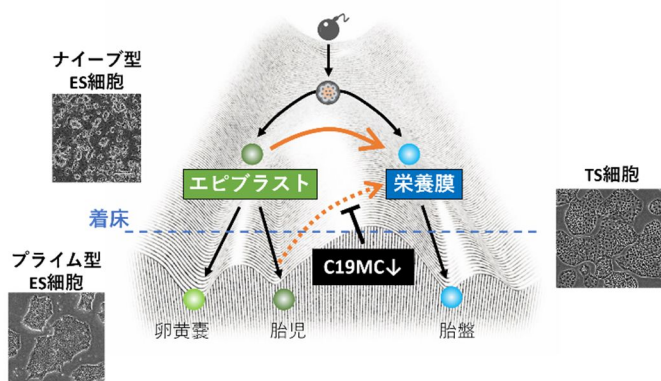


図 2. ヒト ES 細胞から TS 細胞への運命転換。

ナイーブ型ヒト ES 細胞からは TS 細胞を誘導できるが、プライム型からは誘導できないことを見出した。このような表現型の違いが、霊長類特異的 miRNA クラスタである C19MC の DNA メチル化状態によって説明できることを明らかにした。

(3) ヒト卵黄囊幹細胞の樹立

まず、ヒトの胚盤胞をマウス PrES 細胞用の培地で培養し、幹細胞株の樹立を試みた。胚盤胞はフィーダー細胞に接着したものの、細胞の増殖はほとんど観察されず、細胞株を樹立することはできなかった。次に、ナイーブ型の ES/iPS 細胞から PrES 様細胞の誘導を試みた。主要なシグナル経路を活性化もしくは抑制することでスクリーニングを行った結果、GSK3 阻害剤と BRAF 阻害剤を用いることで、GATA4 や PDGFRA などの原始内胚葉マーカーの発現が上昇することを確認した。しかし、誘導した細胞を長期培養することはできなかった。続いて、ヒト卵黄囊組織から細胞を単離し、培養条件のスクリーニングを行った。その結果、EGF や GSK3 阻害剤を組み合わせることで、6 カ月以上にわたって培養可能な幹細胞株の樹立に成功した。樹立した細胞からオルガノイドを作製する技術も確立し、オルガノイド培養によって卵黄囊特異的マーカーである AFP や ALB の発現が誘導されることも確認した(図 3)。

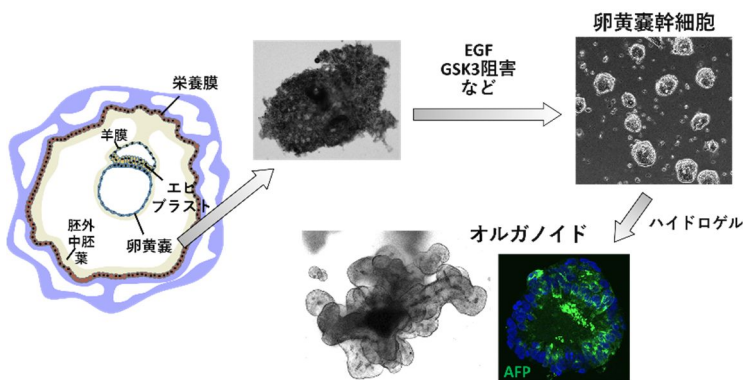


図 3. ヒト卵黄囊幹細胞の樹立。

卵黄囊組織から幹細胞を樹立した。さらに樹立した幹細胞からオルガノイドを作製することにも成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Kuna Marija, Dhakal Pramod, Iqbal Khursheed, Dominguez Esteban M., Kent Lindsey N., Muto Masanaga, Moreno-Irusta Ayelen, Kozai Keisuke, Varberg Kaela M., Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Sucov Henry M., Soares Michael J.	4. 巻 120
2. 論文標題 CITED2 is a conserved regulator of the uterine-placental interface	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2213622120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2213622120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayashi Eri H., Shibata Shun, Oike Akira, Kobayashi Norio, Hamada Hirotaka, Okae Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Genomic imprinting in human placentation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12490	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Jeyarajah Mariyan J., Jaju Bhattad Gargi, Kelly Rachel D., Baines Kelly J., Jaremek Adam, Yang Fei-Hung P., Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Dumeaux Vanessa, Renaud Stephen J.	4. 巻 119
2. 論文標題 The multifaceted role of GCM1 during trophoblast differentiation in the human placenta	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2203071119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2203071119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kobayashi Norio, Okae Hiroaki, Hiura Hitoshi, Kubota Naoto, Kobayashi Eri H., Shibata Shun, Oike Akira, Hori Takeshi, Kikutake Chie, Hamada Hirotaka, Kaji Hirokazu, Suyama Mikita, Bortolin-Cavaille Marie-Line, Cavaille Jerome, Arima Takahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 The microRNA cluster C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human pluripotent stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3071
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30775-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yakushiji-Kaminatsui Nayuta, Kondo Takashi, Ohinata Yasuhide, Takano Junichiro, Koseki Haruhiko	4. 巻 2529
2. 論文標題 Genetic, Genomic, and Imaging Approaches to Dissect the Role of Polycomb Group Epigenetic Regulators in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol	6. 最初と最後の頁 207 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2481-4_10	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Muto Masanaga, Chakraborty Damayanti, Varberg Kaela M., Moreno-Irusta Ayelen, Iqbal Khursheed, Scott Regan L., McNally Ross P., Choudhury Ruhul H., Aplin John D., Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Matsumoto Shoma, Ema Masatsugu, Mast Alan E., Grundberg Elin, Soares Michael J.	4. 巻 118
2. 論文標題 Intersection of regulatory pathways controlling hemostasis and hemochorial placentation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2111267118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2111267118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Varberg KM, Iqbal K, Muto M, Simon ME, Scott RL, Kozai K, Choudhury RH, Aplin JD, Biswell R,	4. 巻 9
2. 論文標題 ASCL2 reciprocally controls key trophoblast lineage decisions during hemochorial placenta	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 e2016517118.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016517118.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Cinkornpumin Jessica K., Kwon Sin Young, Guo Yixin, Hossain Ishtiaque, Sirois Jacinthe, Russett Colleen S., Tseng Hsin-Wei, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Duchaine Thomas F., Liu Wanlu, Pastor William A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Naive Human Embryonic Stem Cells Can Give Rise to Cells with a Trophoblast-like Transcriptome and Methylome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 198 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jaju Bhattad Gargi, Jeyarajah Mariyan J., McGill Megan G., Dumeaux Vanessa, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Lajoie Patrick, B?rub? Nathalie G., Renaud Stephen J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Histone deacetylase 1 and 2 drive differentiation and fusion of progenitor cells in human placental trophoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 311 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-2500-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bhattacharya Bhaswati, Home Pratik, Ganguly Avishek, Ray Soma, Ghosh Ananya, Islam Md. Rashedul, French Valerie, Marsh Courtney, Gunewardena Sumedha, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Paul Soumen	4. 巻 117
2. 論文標題 Atypical protein kinase C iota (PKC /) ensures mammalian development by establishing the maternal?fetal exchange interface	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 14280 ~ 14291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1920201117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shibata Shun, Kobayashi Eri H., Kobayashi Norio, Oike Akira, Okae Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Unique features and emerging in vitro models of human placental development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 301 ~ 313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12347	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Castel G, Meistermann D, Bretin B, Firmin J, Blin J, Loubersac S, Bruneau A, Chevolleau S, Kilens S, Chariou C, Gaignerie A, Francheteau Q, Kagawa H, Charpentier E, Flippe L, Francois-Campion V, Haider S, Dietrich B, Knofler M, Arima T, Bourdon J, Rivron N, Masson D, Fournier T, Okae H, Freour T, David L	4. 巻 33
2. 論文標題 Induction of Human Trophoblast Stem Cells from Somatic Cells and Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 108419 ~ 108419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.108419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ruengsinpinya Lerdluck, Murakami Tomohiko, Nakamura Eriko, Takahata Yoshifumi, Hata Kenji, Nakaminami Yuri, Okae Hiroaki, Nishimura Riko	4. 巻 533
2. 論文標題 G protein subunit 1 is an important mediator of the late stage of endochondral ossification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 90 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.08.119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Varberg Kaela M., Iqbal Khursheed, Muto Masanaga, Simon Mikaela E., Scott Regan L., Kozai Keisuke, Choudhury Ruhul H., Aplin John D., Biswell Rebecca, Gibson Margaret, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Vivian Jay L., Grundberg Elin, Soares Michael J.	4. 巻 118
2. 論文標題 ASCL2 reciprocally controls key trophoblast lineage decisions during hemochorial placenta development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2016517118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2016517118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Sota, Okae Hiroaki, Kobayashi Norio, Kitamura Akane, Kumada Kanako, Yaegashi Nobuo, Arima Takahiro	4. 巻 116
2. 論文標題 Loss of p57KIP2 expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 26606 ~ 26613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916019116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugishita Hiroki, Kondo Takashi, Ito Shinsuke, Nakayama Manabu, Yakushiji-Kaminatsui Nayuta, Kawakami Eiryu, Koseki Yoko, Ohinata Yasuhide, Sharif Jafar, Harachi Mio, Blackledge Neil P., Klose Robert J., Koseki Haruhiko	4. 巻 12
2. 論文標題 Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24894-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohinata Yasuhide, Endo Takaho A., Sugishita Hiroki, Watanabe Takashi, Iizuka Yusuke, Kawamoto Yurie, Saraya Atsunori, Kumon Mami, Koseki Yoko, Kondo Takashi, Ohara Osamu, Koseki Haruhiko	4. 巻 375
2. 論文標題 Establishment of mouse stem cells that can recapitulate the developmental potential of primitive endoderm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 574 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.aay3325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohinata Yasuhide, Saraya Atsunori, Koseki Haruhiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Generation of Mouse Primitive Endoderm Stem Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BIO-PROTOCOL	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21769/BioProtoc.4878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Frost Jennifer M., Amante Samuele M., Okae Hiroaki, Jones Eleri M., Ashley Brogan, Lewis Rohan M., Cleal Jane K., Caley Matthew P., Arima Takahiro, Maffucci Tania, Branco Miguel R.	4. 巻 30
2. 論文標題 Regulation of human trophoblast gene expression by endogenous retroviruses	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Structural & Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 527 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41594-023-00960-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Varberg Kaela M., Dominguez Esteban M., Koseva Boryana, Varberg Joseph M., McNally Ross P., Moreno-Irusta Ayelen, Wesley Emily R., Iqbal Khursheed, Cheung Warren A., Schwendinger-Schreck Carl, Smail Craig, Okae Hiroaki, Arima Takahiro, Lydic Michael, Holoch Kristin, Marsh Courtney, Soares Michael J., Grundberg Elin	4. 巻 14
2. 論文標題 Extravillous trophoblast cell lineage development is associated with active remodeling of the chromatin landscape	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-40424-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shimizu Takanori, Oike Akira, Kobayashi Eri H., Sekiya Asato, Kobayashi Norio, Shibata Shun, Hamada Hirotaka, Saito Masatoshi, Yaegashi Nobuo, Suyama Mikita, Arima Takahiro, Okae Hiroaki	4. 巻 120
2. 論文標題 CRISPR screening in human trophoblast stem cells reveals both shared and distinct aspects of human and mouse placental development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2311372120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Takeshi, Okae Hiroaki, Shibata Shun, Kobayashi Norio, Kobayashi Eri H., Oike Akira, Sekiya Asato, Arima Takahiro, Kaji Hirokazu	4. 巻 15
2. 論文標題 Trophoblast stem cell-based organoid models of the human placental barrier	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-024-45279-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shibata Shun, Endo Shun, Nagai Luis A. E., H. Kobayashi Eri, Oike Akira, Kobayashi Norio, Kitamura Akane, Hori Takeshi, Nashimoto Yuji, Nakato Ryuichiro, Hamada Hirotaka, Kaji Hirokazu, Kikutake Chie, Suyama Mikita, Saito Masatoshi, Yaegashi Nobuo, Okae Hiroaki, Arima Takahiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Modeling embryo-endometrial interface recapitulating human embryo implantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adi4819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 C19MC is essential for the differentiation potential of hPSCs into trophoblast lineages
3. 学会等名 The 55th annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Critical role of genomic imprinting in human placental development
3. 学会等名 新学術・全能性 The International Symposium "Totipotency and Germ Cell Development" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Unlocking the mysteries of pregnancy with stem cells
3. 学会等名 熊本大学発生医学研究所セミナー(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 The microRNA cluster C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human PSCs
3. 学会等名 IRCMS seminar "New Horizons in Developmental Biology" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human PSCs
3. 学会等名 熊本大学発生医学研究所セミナー(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柴田峻、岡江寛明、有馬隆博
2. 発表標題 ヒト胚着床モデル-母胎アセンブロイド-の開発
3. 学会等名 ART FORUM ' 21 生殖の分子機構への新たなアプローチ (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡江寛明、有馬隆博.
2. 発表標題 生殖医学研究の最前線 進歩し続ける基礎研究
3. 学会等名 66th生殖医学会学術講演会・総会：シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡江寛明、小林記緒、有馬隆博
2. 発表標題 分化全能性の消失に関わるインプリント遺伝子の同定
3. 学会等名 日本繁殖生物学会第113回大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Epigenetic restriction of human pluripotency by silencing of the chromosome 19 miRNA cluster
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 着床前胚に由来する幹細胞を用いた全能性の再構築
3. 学会等名 新学術領域研究「全能性プログラム」Webinar（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Identification of an epigenetic barrier between human embryonic and trophoblast stem cells
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒトES細胞からTS細胞への運命転換
3. 学会等名 新学術領域研究「配偶子インテグリティの構築」「全能性プログラム」合同公開シンポジウム2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒトES細胞からTS細胞への分化転換を阻害するエピジェネティックバリアの同定
3. 学会等名 AMED研究開発交流会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Modeling human placental development and disease with stem cells
3. 学会等名 第9回東北大学スマート・エイジング学際重点研究センター シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡江 寛明
2. 発表標題 なぜ絨毛癌は稀なのか？ヒト栄養膜幹細胞を用いた胎盤の腫瘍化抑制機構の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 記緒
2. 発表標題 ヒト胚性幹細胞の栄養膜幹細胞への分化転換
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江 寛明
2. 発表標題 雄核発生胚に由来するヒトTS細胞の樹立
3. 学会等名 新学術領域キックオフシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江 寛明
2. 発表標題 Disease modeling with human trophoblast stem cells
3. 学会等名 幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム 事業内交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有馬 隆博
2. 発表標題 ヒト胎盤異常のエピゲノム～全胎状奇胎の細胞特性の解析～
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江 寛明
2. 発表標題 再生医療等に用いるヒト胎盤由来幹細胞の細胞特性の解明
3. 学会等名 令和元年度AMED再生医療研究交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 遺伝子機能にもとづくヒトとマウス胎盤の進化的対応関係の理解
3. 学会等名 第41回日本受精着床学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 Disease modeling with human trophoblast stem cells
3. 学会等名 The 18th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 遺伝子からひも解くヒトとマウス胎盤の対応関係
3. 学会等名 第68回日本生殖医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒトとマウス胎盤の対応関係の理解
3. 学会等名 新学術・全能性 第5回公開シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岡江寛明
2. 発表標題 ヒト栄養膜幹細胞を用いた胎盤研究
3. 学会等名 第4回 有性生殖学会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 柴田峻、岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院(金原出版)	5. 総ページ数 5
3. 書名 ヒト胎盤発生と幹細胞	

1. 著者名 岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 ヒト初期発生におけるエピジェネティクス	

1. 著者名 小林枝里、岡江寛明、有馬隆博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 トロホプラスト幹細胞と展開	

1. 著者名 大池 輝, 小林 枝里, 小林 記緒, 柴田 峻, 岡江 寛明, 北村 茜, 宮内 尚子, 有馬 隆博	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館 / ニューサイエンス社	5. 総ページ数 5
3. 書名 ヒトTS細胞を用いた胎盤疾患モデルの構築	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	大日向 康秀 (Ohinata Yasuhide) (70415107)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関