

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04337

研究課題名(和文)免疫系を介した胚着床誘導機構の解明 - 胚シグナルの同定と機能解析 -

研究課題名(英文) Promoting mechanisms of embryonic signals in embryo implantation induced by the immune system

研究代表者

藤原 浩 (Hiroshi, Fujiwara)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：30252456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では免疫系に情報伝達する胚シグナルとして透明帯、HCGおよびlaeverinに焦点をあて、その作用機序を解析した。その結果、免疫反応を誘起するHCGと透明帯蛋白のペプチド構造が推定でき、またr-laeverin と laeverin発現細胞を作成して免疫細胞に対するlaeverinの作用が確認できた。さらに標識-r-laeverin を用いてlaeverinと結合する蛋白(受容体の候補分子)を胎盤から分離・精製し、これを同定することに成功した。一方で上記の知見をもとに胚シグナルによる免疫細胞の反応assay系の確立をすすめ、着床不全患者に対するスクリーニング法を開発する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は胚シグナルに共通な立体構造を同定して胚シグナル応答機構の検討を行う点で学術性と探索性に富んでおり、同定した分子構造を新しいシースとして胚シグナルに対する免疫応答の評価系を確立し、免疫機能を解析する点で新規性がある。また胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい病態が想定される点に独自の発想と特色があり、他の全ての領域で不明であった免疫疾患の原因解明に繋がる点で臨床的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the molecular mechanisms of embryonic signals, such as zona pellucida, HCG, and laeverin, which induce functional changes in the immune system. We identified the candidates of peptide-structures for embryonic signals from zona pellucida and HCG, and also confirmed the significant effects of laeverin on immune cells using r-laeverin and laeverin-overexpressing cell lines. We further identified a candidate for laeverin receptor by analyzing the proteins purified from placenta using labeled-r-laeverin. In addition, based on the above findings, we established an assay system to evaluate responsibility of immune cells against embryonic signals, which will contribute to developing a screening test for patients suffering from repeated implantation failure.

研究分野：産婦人科

キーワード：HCG laeverin 胚シグナル 着床不全 透明帯の糖鎖構造

## 1. 研究開始当初の背景

哺乳類は子宮内で胎児を発育させることを生殖戦略として選択したため胚の着床が必須の過程となった。ヒト胚は子宮内膜上皮に接着して活性化した後浸潤能を亢進して子宮内膜間質内に埋没・侵入する。さらに胚由来の絨毛外栄養膜細胞 (EVT) が母体脱落膜組織へ侵入して母体の子宮内動脈を再構築するが、ヒトにおけるこれら一連の胚着床機構の詳細は未だ不明のままである。

着床可能な子宮内膜への分化には性ステロイドホルモンが重要であり、妊娠が成立すると黄体は妊娠黄体へ変化して胚の着床を維持する。従って胚が存在する情報を黄体へ正確に伝達することが必須の過程であるが、胚が分泌する HCG のみでは妊娠黄体の維持ができないことが以前より知られてきた。しかしながら他の液性因子 (ホルモン) は同定されず、ヒト妊娠黄体の維持機構は内分泌系だけでは説明できないミステリアスなテーマとして残されていた。

本研究従事者らはこれまで母体の免疫細胞が胚からのシグナルを受けて機能を変化させ、黄体と子宮内膜の分化を促進して胚の着床を誘導することを見出し、着床不全患者に対する自己免疫細胞を用いた治療法を開発してきた。また胚のシグナルとして透明帯および HCG ホルモンの糖鎖構造が重要であることを提言し、さらにヒト絨毛細胞が特異的に産生する細胞膜糖蛋白分子 (laeverin と命名) を発見してこの分子が新しい胚シグナルである可能性を示してきた。

## 2. 研究の目的

胚を卵管外で培養する体外受精では上述の免疫系による誘導機構の一部をスキップしている。現在不妊治療で問題となっている着床不全の一因としてこの点に着目し、免疫系による誘導機構を補填する治療法として自己免疫細胞を用いた治療を開発した。現在世界中より RCT による本治療法の有効性が続々と報告されているが、さらなる改善が求められている。

そこで、本研究では免疫系に情報伝達する胚シグナルとしてこれまで着目してきた透明帯、HCG および laeverin にさらに焦点をあて、1) 免疫細胞へのシグナルの key となる糖鎖を含む分子構造を同定するとともに、それらの免疫系細胞に対する機能を解析し、2) 自己免疫細胞療法の改善のみならず、新しい視点から着床不全に対する治療法を開発すること、さらに 3) 胚による免疫寛容誘導機構を自己免疫疾患や臓器移植学などの他科領域にも応用することを目指し、これまでの研究成果を継続発展することを目的として計画された。

胚への免疫寛容誘導を中心に検討してきた従来の生殖免疫学と異なり、免疫系が自己でないが同種である胚を認識した上で、むしろ積極的に応答して胚着床に必要な臓器の機能変化や分化を誘導しているという概念に基づいている点に本研究の特色がある。さらに透明帯を同種特異的な抗原の貯蔵庫ととらえ、受精・発生に成功した個体のみが透明帯を分解し、その抗原を胚シグナルとして放出できると発想を転換した点が独創的であり、本研究の成果は産婦人科領域にとどまらず、臓器移植医療への応用も期待できる。

## 3. 研究の方法

3年間で以下の4項目(I) 透明帯および HCG の糖鎖の免疫細胞に対する作用とそのシグナル伝達様式を明らかにする。(II) EVT から特異的に分泌される糖蛋白 laeverin の免疫細胞への作用および間葉系幹細胞に対する役割を明らかにする。(III) 免疫細胞へのシグナルとなる透明帯および HCG の糖鎖構造を同定し、mimic する合成ペプチドを同定する。(IV) 透明帯や HCG の糖鎖構造を用いた着床不全の治療法および臓器移植での免疫寛容誘導法の開発などの臨床への応用法を提言する、を遂行することを目指した。

具体的にはヒト透明帯分解産物を含む胚培養液または HCG をヒト免疫細胞に作用させて chemokine 産生能の変化を検討した。また分泌型 laeverin と laeverin 強制発現細胞を作製してヒト免疫細胞に対する作用機序を解析した。さらに r-laeverin をマウスに免疫して抗 laeverin 抗体を作成し、この抗体を用いて血中の laeverin 陽性細胞を解析した。その解析には臍帯血を用い、末梢血単核球を分離して cell sorter を用いて laeverin 陽性細胞を分離し、陽性細胞を CD34、CD38、CD90、CD105、CD133、HLA-G、C-kit の各抗体と多重染色して発現様式を確認した。また透明帯と HCG の中で免疫反応を誘導する部位の構造解析を行い、key となるペプチド構造の同定を試みた。一方で遺伝子改変技術を用いて laeverin の過剰発現および欠損マ

ウスの作製と、その表現型の解析を試みた。

#### 4．研究成果

胚シグナルによる免疫細胞の作用機序を解析する目的で、HCG と ZP 糖蛋白から免疫反応を誘起するペプチド構造を推定し、これを合成することに成功した。また r-laeverin と laeverin 発現細胞を作成して免疫細胞への作用を解析し、laeverin が免疫細胞の機能を制御する可能性が示され、soluble と細胞膜結合型とで作用が異なることが示唆された。さらに標識-r-laeverin を作成し、これを用いて laeverin と結合する蛋白を胎盤から分離・精製したところ、laeverin 受容体の候補分子を同定することに成功した。さらに胚シグナルによる免疫細胞の反応 assay 系の開発も順調にすすみ、今後着床不全患者を含む免疫疾患患者に対する免疫機能異常のスクリーニング法を開発できる可能性が示された。また laeverin の過剰発現マウスおよび欠損マウスは作製に成功し、現在機能解析中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 10件）

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Fujiwara Tomoko, Nakata Rieko, Ono Masanori, Mieda Michihiro, Ando Hitoshi, Daikoku Takiko, Fujiwara Hiroshi  | 4. 巻<br>3               |
| 2. 論文標題<br>Time Restriction of Food Intake During the Circadian Cycle Is a Possible Regulator of Reproductive Function in Postadolescent Female Rats  | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Current Developments in Nutrition   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/cdn/nzy093  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Suzuki Takuma, Kagami Kyosuke, Mitani Yusuke, Yamazaki Rena, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi   | 4. 巻<br>45              |
| 2. 論文標題<br>Twin anemia-polycythemia sequence with blood chimerism in monochorionic dizygotic opposite-sex twins   | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research  | 6. 最初と最後の頁<br>1201-1204 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13949   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Fujiwara Hiroshi, Matsumoto Hisanori, Sato Yukiyasu, Horie Akihito, Ono Masanori, Nakamura Mitsuhiro, Mizumoto Yasunari, Kagami Kyosuke, Fujiwara Tomoko, Hattori Akira, Maida Yoshiko, Daikoku Takiko, Imakawa Kazuhiko, Araki Yoshihiko | 4. 巻<br>19              |
| 2. 論文標題<br>Factors Regulating Human Extravillous Trophoblast Invasion: Chemokine-peptidase and CD9-integrin Systems   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Current Pharmaceutical Biotechnology  | 6. 最初と最後の頁<br>764-770   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2174/1389201019666181029164906   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Nakamura Mitsuhiro, Nakade Kyohei, Orisaka Shunsuke, Iwadare Junpei, Mizumoto Yasunari, Fujiwara Hiroshi  | 4. 巻<br>151             |
| 2. 論文標題<br>Comparison Study of BD Onclarity HPV With digene HC2 High-Risk HPV DNA Test and Roche Cobas 4800 HPV for Detecting High-Risk Human Papillomavirus in Japan   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Clinical Pathology  | 6. 最初と最後の頁<br>263-269   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/ajcp/aqy124   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kayahashi Kayo, Mizumoto Yasunari, Myojo Subaru, Mitani Yusuke, Tajima Atsushi, Fujiwara Hiroshi   | 4. 巻<br>44              |
| 2. 論文標題<br>A successful case of neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy during pregnancy for advanced uterine cervical cancer accompanied by neonatal erythroderma | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research   | 6. 最初と最後の頁<br>2003-2007 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13746  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Wakae Koucho, Nishiyama Tomoaki, Kondo Satoru, Izuka Takashi, Que Lusheng, Chen Cong, Kase Kina, Kitamura Kouichi, Mohiuddin Md, Wang Zhe, Ahasan Md Monjurul, Nakamura Mitsuhiro, Fujiwara Hiroshi, Yoshizaki Tomokazu, Hosomochi Kazuyoshi, Tajima Atsushi, Nakahara Tomomi, Kiyono Tohru, Muramatsu Masamichi | 4. 巻<br>8          |
| 2. 論文標題<br>Keratinocyte differentiation induces APOBEC3A, 3B, and mitochondrial DNA hypermutation  | 5. 発行年<br>2018年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>9745 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-018-27930-z   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Nishio Takeshi, Fujiwara Hiroshi, Kanno Isaku   | 4. 巻<br>131         |
| 2. 論文標題<br>Immediate elimination of injured white matter tissue achieves a rapid axonal growth across the severed spinal cord in adult rats | 5. 発行年<br>2018年     |
| 3. 雑誌名<br>Neuroscience Research   | 6. 最初と最後の頁<br>19-29 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.neures.2017.10.011  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Matsuoka A, Sasaki H, Sugimori C, Hirabuki S, Hoshiba T, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>43(4)         |
| 2. 論文標題<br>Acquired hemophilia A manifesting as plasma transfusion-uncontrolled severe bleeding 2 weeks after chorioamnionitis-induced abortion. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>J Obstet Gynaecol Res  | 6. 最初と最後の頁<br>763-767 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13270  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Imakawa K, Bai R, Fujiwara H, Ideta A, Aoyagi Y, Kusama K.               | 4. 巻<br>233(1)        |
| 2. 論文標題<br>Continuous model of conceptus implantation to the maternal endometrium. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>J Endocrinol   | 6. 最初と最後の頁<br>R53-R65 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1530/JOE-16-0490                                    | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Suginami K, Sato Y, Horie A, Matsumoto H, Tani H, Mizumoto Y, Ono M, Matsuoka A,   | 4. 巻<br>77 (4)  |
| 2. 論文標題<br>Platelet-derived microparticles and soluble factors differentially regulate human endometrial epithelial cell movement. | 5. 発行年<br>2017年 |
| 3. 雑誌名<br>Am J Reprod Immunol  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/aji.12641  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する    |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Iizuka T, Wakae K, Nakamura M, Kitamura K, Ono M, Fujiwara H, Muramatsu M   | 4. 巻<br>78 (4)    |
| 2. 論文標題<br>APOBEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression. | 5. 発行年<br>2017年   |
| 3. 雑誌名<br>Am J Reprod Immunol   | 6. 最初と最後の頁<br>1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/aji.12703   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する      |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kanda T, Iizuka T, Yamazaki R, Iwadare J, Ono M, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>43 (11)         |
| 2. 論文標題<br>Giant fetal hydrometrocolpos associated with cloacal anomaly causing postnatal respiratory distress | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>J Obstet Gynaecol Res  | 6. 最初と最後の頁<br>1769-1772 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13433  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Orisaka S, Kagami K, Mizumoto Y, Koda W, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H   | 4. 巻<br>7               |
| 2. 論文標題<br>Successful detection of SRY gene via fine needle biopsy: A case of extragenital gestational choriocarcinoma in the kidney | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol Clin Oncol.  | 6. 最初と最後の頁<br>1057-1060 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/mco  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, Ono M, Terakawa J, Daikoku T, Fujiwara H.  | 4. 巻<br>12 (11)    |
| 2. 論文標題<br>Dual expression of immunoreactive estrogen receptor and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>PLoS One  | 6. 最初と最後の頁<br>1-14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0188641  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hamamura K, Yanagida M, Ishikawa H, Banzai M, Yoshitake H, Nonaka D, Tanaka K, Sakuraba M, Miyakuni Y, Takamori K, Nojima M, Yoshida K, Fujiwara H, Takeda S, Araki Y.                                       | 4. 巻<br>55 (2)        |
| 2. 論文標題<br>Quantitative measurement of a candidate serum biomarker peptide derived from 2-HS-glycoprotein, and a preliminary trial of multidimensional peptide analysis in females with pregnancy-induced hypertension | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Ann Clin Biochem   | 6. 最初と最後の頁<br>287-295 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1177/0004563217717748   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, Kawasaki H, Fujiwara H   | 4. 巻<br>20;7(1)    |
| 2. 論文標題<br>Three-dimensional visualization of intrauterine conceptus through the uterine wall by tissue clearing method. | 5. 発行年<br>2017年    |
| 3. 雑誌名<br>Sci Rep  | 6. 最初と最後の頁<br>5964 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-017-06549-6   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Matsumoto T, Mizumoto Y, Nakade K, Obata T, Matsuoka A, Myojo S, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>7(5)          |
| 2. 論文標題<br>Subserous invasion of VEGF-C-producing cancer cells is a possible risk factor for ileal ulceration in the non-metastatic mucosal layer during bevacizumab-combined chemotherapy for recurrent ovarian cancer: A case report. | 5. 発行年<br>2017年       |
| 3. 雑誌名<br>Mol Clin Oncol  | 6. 最初と最後の頁<br>820-824 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3892/mco   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Matsuoka A, Mizumoto Y, Ono M, Kagami K, Obata T, Terakawa J, Maida Y, Nakamura M, Daikoku T, Fujiwara H.               | 4. 巻<br>110(8)          |
| 2. 論文標題<br>A novel strategy of ovarian cancer implantation: Pre-invasive growth of fibrin-anchored cells with neovascularization. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Sci  | 6. 最初と最後の頁<br>2658-2666 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.14098   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Mizumoto Y, Iwadare J, Nakade K, Obata T, Matsumoto T, Kagami K, Iizuka T, Matsuoka A, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>5       |
| 2. 論文標題<br>A direct endoscopic approach for left-sided infrarenal para-aortic lymphadenectomy immediately after hysterectomy for endometrial cancer treatment: left dome formation (LDF). | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Surg Endosc   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00464-019-07103-3  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M, Nakade K, Shitano Y, Yamazaki R, Fujiwara H.  | 4. 巻<br>45              |
| 2. 論文標題<br>Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Obstet Gynaecol Res   | 6. 最初と最後の頁<br>2394-2399 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.14111   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |



|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Iizuka T, Ono M, Masumoto S, Mitani Y, Yamazaki R, Fujiwara H.  | 4. 巻<br>45              |
| 2. 論文標題<br>Amniotic epithelial cells damage by oxidative stress in cases of diffuse chorioamniotic hemosiderosis. | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>J Obstet Gynaecol Res   | 6. 最初と最後の頁<br>2095-2099 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.14084   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>4             |
| 2. 論文標題<br>The Association and Significance of p53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy. | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Int J Mol Sci.  | 6. 最初と最後の頁<br>20 (21) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms20215482  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H. | 4. 巻<br>40            |
| 2. 論文標題<br>Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia.             | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>J Obstet Gynaecol   | 6. 最初と最後の頁<br>132-134 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/01443615.2019.1606177   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hiroshi Fujiwara, Masanori Ono, Yukiyasu Sato, Kazuhiko Imakawa, Takashi Iizuka, Kyosuke Kagami, Tomoko Fujiwara, Akihito Horie, Hirohiko Tani, Akira Hattori, Takiko Daikoku, Yoshihiko Araki | 4. 巻<br>10      |
| 2. 論文標題<br>Promoting Roles of Embryonic Signals in Embryo Implantation and Placentation in Cooperation with Endocrine and Immune Systems   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>Int. J. Mol. Sci   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms21051885   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                  |
|--|------------------|
| 1. 著者名<br>Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, Ayabe T, Jinno H, Iizuka T, Ono M, Myojo S, Uchida S, Matsuzaki T, Tangoku A, Kita M, Sugie T, Fujiwara H.   | 4. 巻<br>29;20(1) |
| 2. 論文標題<br>Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer: a multicenter retrospective cohort study. | 5. 発行年<br>2020年  |
| 3. 雑誌名<br>BMC Cancer   | 6. 最初と最後の頁<br>67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12885-020-6549-5  | 査読の有無<br>有       |
| オープンアクセス<br>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<br>-        |

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 7件/うち国際学会 2件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hiroshi Fujiwara, Hisanori Matsumoto and Tomoko Fujiwara       |
| 2. 発表標題<br>Regulatory Factors for Human Extravillous Trophoblast Invasion |
| 3. 学会等名<br>BIT's 5th International Congress of ICGO-2017 (招待講演) (国際学会)    |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤原 浩                        |
| 2. 発表標題<br>胚 - 母体間の相互応答による子宮内環境の制御機構   |
| 3. 学会等名<br>第35回日本受精着床学会総会・学術講演会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2017年                        |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤原 浩                    |
| 2. 発表標題<br>婦人科からの提言 タモキシフェンと卵巣機能   |
| 3. 学会等名<br>第27回日本乳癌検診学会学術総会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤原 浩                            |
| 2. 発表標題<br>生殖臓器の生理機能に基づく受精・着床能の回復を目指した手術戦略 |
| 3. 学会等名<br>第30回日本内視鏡外科学会総会（招待講演）           |
| 4. 発表年<br>2017年                            |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤原 浩                     |
| 2. 発表標題<br>着床と胎盤形成                  |
| 3. 学会等名<br>日本生殖発生医学会 第13回学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Fujiwara T, Nakata R, Ono M, Mieda M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara H   |
| 2. 発表標題<br>Inadequate timing of daily food intake may affect reproductive function in post-adolescent female rats  |
| 3. 学会等名<br>17th International Conference on Nutrition and Fitness and 2nd International Conference on Gastroenterology and Digestive Disorders（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>藤原 浩                      |
| 2. 発表標題<br>胚着床・胎盤形成機構とその異常 最近の話題から   |
| 3. 学会等名<br>140回近畿産科婦人科学会総会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                      |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                    | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 毎田 佳子<br>(Maida Yoshiko)<br>(20397219)      | 金沢大学・保健学系・教授<br><br>(13301)              |    |
| 研究分担者 | 大黒 多希子<br>(Daikoku Takiko)<br>(30767249)    | 金沢大学・学際科学実験センター・教授<br><br>(13301)        |    |
| 研究分担者 | 服部 明<br>(Hattori Akira)<br>(50300893)       | 京都大学・薬学研究科・准教授<br><br>(14301)            |    |
| 研究分担者 | 河崎 洋志<br>(Kawasaki Hiroshi)<br>(50303904)   | 金沢大学・医学系・教授<br><br>(13301)               |    |
| 研究分担者 | 中村 充宏<br>(Nakamura Mitsuhiro)<br>(50377397) | 金沢大学・附属病院・講師<br><br>(13301)              |    |
| 研究分担者 | 荒木 慶彦<br>(Araki Yoshihiko)<br>(70250933)    | 順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・先任准教授<br><br>(32620) |    |
| 研究分担者 | 西尾 健資<br>(Nishio Takeshi)<br>(70303790)     | 京都大学・医学研究科・助教<br><br>(14301)             |    |

## 6. 研究組織（つづき）

|                   | 氏名<br>(研究者番号)                                 | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                           | 備考 |
|-------------------|---|---|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 小野 政徳<br><br>(Ono Masanori)<br><br>(70348712) | 金沢大学・附属病院・講師<br><br><br><br><br><br><br>(13301) |    |