

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 28 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390437

研究課題名（和文） 胎盤特異的マイクロRNAの機能解析と
異常妊娠早期診断への臨床応用のための基盤研究研究課題名（英文） Basic and clinical studies on placental microRNAs and
identification of novel prognostic factors for preeclampsia

研究代表者

瀧澤 俊広（TAKIZAWA TOSHIHIRO）

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90271220

研究成果の概要（和文）：ヒト胎盤において特異的に発現している microRNA を同定した。妊娠高血圧腎症の胎盤で microRNA の発現異常が起きており、それによって胎盤の機能障害（estradiol 合成酵素 HSD17B1 の調節不全）が引き起こされていることをはじめて明らかにした。さらに、血漿中の HSD17B1 の低下は PE 発症前に起きていることを見出し、従来にない新規の予知因子を同定した。

研究成果の概要（英文）：We identified placenta-specific miRNAs (e.g., *miR-517a*) that were linked to a miRNA cluster on chromosome 19. *Hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 1 (HSD17B1)* was dysregulated by *miR-210* and *miR-518c* that were aberrantly expressed in preeclamptic placenta, and reducing plasma level of HSD17B1 preceded the onset of PE. We conclude that plasma HSD17B1 is a potential prognostic factor for PE.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：産科学、妊娠、胎盤、microRNA、妊娠高血圧症候群

1. 研究開始当初の背景

microRNA (miRNA) は蛋白質をコードしていない、ノンコーディング RNA の一種であり、約 22 塩基の低分子 RNA である。miRNA は、miRNA と部分的に相補的な、標的となる mRNA の 3'-UTR 領域と結合し、翻訳抑制作用を有している (*Gene Dev* 21: 1857-1862, 2007)。miRNA は、組織(臓器)特異的な発現様式を示し、組織の分化・機能と形態の維持に重要な役割を果たしていることが示唆されている。現在までに 2000 種近いヒト miRNA が同定されており、時期特異的あるいは臓器特異的に発現していることから、発

生や分化に深く関与していることも示されている。miRNA の機能としては、細胞の分化・増殖やアポトーシス、癌化など、様々な細胞の生理機能や病態への関与が報告されているが、胎盤での機能や、異常妊娠への関与は不明のままである。miRNA を介した翻訳調節機構の解明は、新しい診断・治療法開発への突破口を開く可能性を秘めている。

胎盤機能不全を起こす妊娠高血圧症候群などは、母児に重篤な影響をおよぼす疾患である。絨毛外栄養膜細胞の子宮内膜への浸潤、十分ならせん動脈のリモデリングが行われないと、胎

盤形成不全が起り、妊娠高血圧症候群の起因となる。この前臨床段階を経て妊娠後半に、低酸素ストレス状態の胎盤から妊娠高血圧症候群に関連する因子(分泌型血管内皮成長因子受容体[sFlt-1]、分泌型 endoglin など)が母体血中に放出され、臨床症状を引き起こすと考えられている。最近、上記の血管新生に関連する因子の早期診断法としての有用性が示唆されているが(*N Engl J Med* 355: 992-1005, 2006; *Obstet Gynecol* 109: 168-180, 2007)、妊娠高血圧症候群などを早期発見する診断法として未だ確定的なものではなく、その病態解明・早期診断・治療は周産期医療における最も重要な課題の一つである。

2. 研究の目的

世界に先駆けて、胎盤における miRNA の特異的機能の解明を行うと共に、miRNA という全く新しい切り口から、異常妊娠(妊娠高血圧症候群など)の分子病態を解析し、胎盤に発現している疾患特異的 miRNA を臨床ツールとして用いた早期診断・治療開発につながる基盤研究を行った。

具体的には、(1) 正常、および異常胎盤における miRNA のプロファイル解析、標的 mRNA の同定、および機能解析を行い、胎盤における miRNA の機能解明を目指した。同時に、(2) 臨床疫学研究により、妊娠期間を通して正常、異常妊娠における妊婦さんの血液(血漿)と分娩後の胎盤から miRNA の発現量を定量的にデータ解析し、早期診断ツールとしての miRNA の有用性を検討した。

3. 研究の方法

(1) 胎盤における miRNA の機能解析: 胎盤特異的 miRNA の標的 mRNA の同定と機能解析を行った。

- ① 培養細胞(BeWo 等)を用いてプロテオミクス解析による標的 mRNA の同定を行った。
- ② miRNA を過剰発現および抑制することにより、形態学解析、増殖能解析、アポトーシス解析を行い、導入した細胞の特徴付けを行った。
- ③ 同定した標的 mRNA の検証と機能解析として、標的 mRNA の 3'-UTR をクローニングしたルシフェラーゼレポーターベクターによる相互作用解析を行うとともに、過剰および抑制発現実験を行い、標的 mRNA 発現を、real-time PCR、Western blot で解析した。

(2) 異常妊娠における miRNA の解析: 異常妊娠胎盤(妊娠高血圧症候群)の詳細 miRNA プロファイル解析と分子病態における miRNA の役割の解析を行った。

- ① 異常妊娠の胎盤から miRNA プロファイル解析として、倫理委員会の承認を得て、正常妊婦および重症妊娠高血圧腎症妊婦か

ら、それぞれ胎盤組織を採取した。これらのサンプルを用いて、1) イルミナ社高速シーケンサー Illumina Genome Analyzer Iix (GAIix) を用いてその配列解析を行った。2) さらに、real-time PCR による定量的アレイ[TaqMan Array MicroRNA Card (アプライドバイオシステムズ社)]を用いて 667 種類の miRNA 発現を定量的に解析し、有意に変動する miRNA を抽出した。

- ② In situ hybridization (ISH) 解析および laser microdissection (LMD) 解析により、miRNA 発現細胞を同定した。
- ③ (1)と同様に、標的 mRNA 候補の抽出と、その検証と機能解析を行った。

(3) miRNA の診断ツールとしての臨床応用: 胎盤、疾患特異的 miRNA、およびその標的分子の早期診断ツールとしての有用性の検討(臨床疫学研究)を行った。

- ① サンプルングに関しては、初回妊娠時において同意が得られた患者さんから、妊娠初期、中期、後期の定期検診時、および、分娩時の採血時に血液を採取した。この中から、最終的に正常妊娠、妊娠高血圧症候群(妊娠高血圧腎症)であった症例を抽出し、解析に用いた。
- ② 胎盤特異的、疾患特異的 miRNA の発現量を real-time PCR にて定量解析した。
- ③ (2)により見出された標的分子に関して、妊婦血漿より検出可能か検討した。さらに、標的分子の妊娠における正常域を決定するとともに、コホート研究を進め、予知因子としての有用性を検証した。

4. 研究成果

(1) 胎盤における miRNA の機能解析

正常ヒト胎盤組織(満期胎盤および初期胎盤)において発現する miRNA のプロファイリングを行い、胎盤組織で高発現する miRNA の中には、第 19 番染色体ゲノム上の miRNA 配列が集中して存在する領域(Ch19-miRNA クラスタ: C19MC)に由来する miRNA が多く含まれていることを見出した。さらに、real-time PCR による定量的発現解析から、これらの C19MC 由来の miRNA は胎盤組織に特異的に発現することが示された。

ヒト胎盤組織に高発現している C19MC 由来 miRNA の 1 つである miR-517a について、その機能解析を試みた。ヒト胎盤栄養膜細胞のモデルである絨毛癌由来 BeWo 細胞において、miR-517a を過剰発現し、その結果有意な発現変動を認める蛋白質についてプロテオミクス解析による同定を行った。その結果、miR-517a の過剰発現によって有意に抑制されるいくつかの蛋白質を同定したが、それらをコードする遺伝子は、miR-517a の予測標的遺伝子には含まれていなかった。したがって、上記の蛋白質の発

現変動は、*miR-517a* が標的遺伝子を抑制した結果生じた二次的現象である可能性が高い。そこで、パスウェイ解析ソフトウェア (Ingenuity Pathway Analysis) を用いたバイオインフォマティクス解析により、これらの蛋白質がどのような生体分子ネットワークに関与しているかを解析した。その結果、胎盤特異的 *miR-517a* は tumor necrosis factor-alpha (TNF) による細胞内シグナリングを制御する可能性が示された。TNF については、絨毛外栄養膜細胞の分化制御など、胎盤形成への関与が報告されており、*miR-517a* が TNF を介して胎盤細胞分化制御に関与している可能性が示唆された。

C19MC 由来の胎盤特異的 *miRNA* (*miR-517a*、*miR-517b* など) について、それらが正期産妊婦の血清中では高いレベルで検出されるが、分娩 3 日後にはクリアランスされることを示した。この成績は、胎盤由来 *miRNA* が母体血液中に移行し、母体中を循環していることを意味している。そこで、胎盤由来 *miRNA* がエクソゾームに含まれた状態で放出されると仮定し、検証を試みた。はじめに、C19MC 由来 *miRNA* が胎盤組織内のどの細胞において発現しているのかを明らかにするため、*miR-517b* の局在を ISH 法で調べたところ、その発現は絨毛栄養膜に限局していた。また、他のいくつかの C19MC 由来 *miRNA* についても、LMD と定量的 PCR を組み合わせた手法により、同様の知見を見出した。以上より、胎盤絨毛栄養膜からの *miRNA* を含むエクソゾームの放出が推測される。実際、免疫染色と *in situ* hybridization 法とを組合せた二重染色により、ヒト胎盤栄養膜中の CD63 (エクソゾームの分子マーカー) 陽性の細胞内小器官である多胞体 (multivesicular body; 分泌前のエクソゾームを含む細胞内小胞構造) 中に *miR-517b* が含まれることを示した。一方、BeWo 細胞に、GFP (緑色蛍光蛋白質) で標識した CD63 を発現させ、同時に蛍光標識した *miRNA* 分子 (Alexa594 標識 *let-7b*) を導入したところ、CD63 陽性多胞体の中にこの *miRNA* が局在することが示された。また、CD63 発現 BeWo 細胞の培養上清から抗 CD63 抗体を用いた免疫沈降法によりエクソゾームを濃縮したところ、その中にはコントロール (非免疫抗体による免疫沈降物) と比較して有意に多量の *miRNA* (*miR-517a* および *miR-21*) が検出された。加えて *miR-517a* を過剰発現させた BeWo 細胞を用いて同様に解析したところ、濃縮エクソゾームからより多くの *miR-517a* が検出された。以上の結果をまとめると、胎盤絨毛栄養膜において発現している *miRNA* はエクソゾームを介して細胞外に放出され、さらに母体血液中に移行して母体中を循環していることが強く示唆された。C19MC に由来する胎盤特異的 *miRNA* は、ほぼ胎盤のみから放出されており、妊娠高血圧症候群 (PIH) に代表される胎盤関連疾患の診断やその病態を探る上では、有力な候補となる。

(2) 異常妊娠における *miRNA* の解析

妊娠高血圧症候群は、約 7~10% の妊婦に発症し、母児の健康を脅かす疾患である。高血圧を主体とし蛋白尿および全身の浮腫をきたす疾患であるが、成因と病態はまだ十分に解明されていない。我々は、妊娠高血圧症候群の分子病態に *miRNA* がどの様に関与しているのか明らかにするため、妊娠高血圧症候群における主要な病型である妊娠高血圧腎症 (妊娠 20 週以降に初めて高血圧が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので分娩後 12 週までに正常に回復するもの) の胎盤における *miRNA* の発現変動を明らかにするために、大規模発現プロファイル解析を行った。正常胎盤と比較して妊娠高血圧腎症の胎盤で発現が上昇している 22 個の *miRNA* を見出し、そのうち、C19MC 由来の *miRNA* も 7 個含まれていた。

コンピュータ (*in silico*) による標的遺伝子候補解析から、これら *miRNA* に共通する標的遺伝子候補を検索し、さらに、その遺伝子の中で、胎盤に特異的に発現し、機能している標的遺伝子候補として、*hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 (HSD17B1)* 遺伝子を見出した。17β-水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD17B) は、ケトステロイドと水酸化ステロイドとの変換を触媒する酸化還元酵素であり、哺乳類では 14 種類同定されている。そのうち I 型 HSD17B (HSD17B1) は、胎盤特異的に発現しており、estrone (E1) を estradiol (E2) に変換する E2 合成酵素である。HSD17B1 は、22 個の *miRNA* のうち、5 つの *miRNA* (*miR-20a*、*miR-210*、*miR-451*、*miR-518c*、*miR-526b**) に共通した標的遺伝子候補であった。

妊娠高血圧腎症の胎盤において *HSD17B1* を標的候補としている *miRNA* が上昇しており、*HSD17B1* がその標的遺伝子ならば、妊娠高血圧腎症の胎盤でその発現は抑制され、逆に低下していることが予測された。妊娠高血圧腎症の胎盤で、*HSD17B1* 発現を解析してみると、正常胎盤と比較して mRNA および蛋白質の両方のレベルで *HSD17B1* の発現が有意に低下していた。妊娠高血圧腎症の胎盤では発現異常を示す *miRNA* と *HSD17B1* が逆相関を示し、*HSD17B1* は有望な標的遺伝子候補であると考えられ、さらに標的遺伝子の実験的検証を行った。*HSD17B1* mRNA の 3'-UTR をクローニングしたルシフェラーゼレポーターベクターを栄養膜細胞株 BeWo 細胞に導入し、*miRNA* との相互作用を解析した。5 つの内、*miR-210* と *miR-518c* は、有意にルシフェラーゼ活性を低下させ、直接結合し抑制的に作用することが示された。さらに、2 つの *miRNA* の過剰発現および抑制実験から、*HSD17B1* はそれぞれ抑制および発現低下の阻害が確認された。この結果より、*miR-210* と *miR-518c* は、胎盤特異的 E2 合成酵素遺伝子 *HSD17B1* を標的遺伝子としていることが証明された。妊娠高血圧腎症の胎盤で *miRNA* の発現

異常が起きており、それによって胎盤で特異的に機能している酵素の調節不全が引き起こされていることをはじめて明らかにした。

(3) miRNA の診断ツールとしての臨床応用

E2 合成酵素 HSD17B1 は母体血液に直接接している胎盤絨毛栄養膜に特異的に発現しており、妊婦血液で HSD17B1 が検出可能であった。妊娠高血圧腎症発症の妊婦さんの血液では、血漿 HSD17B1 値が有意に低下していることを見出した。このことは、miRNA の異常によって引き起こされた妊娠高血圧腎症の胎盤での HSD17B1 の発現低下が、患者さんの血液中でも反映され、検出可能であることを示していた。さらに、血漿 HSD17B1 値を妊娠高血圧腎症の新たな予知マーカーとして開発可能か、前向きコホート研究を計画し、妊娠高血圧腎症を発症した妊婦さんの発症前の血漿検体で動態解析を行った。前向きコホート研究から、妊娠高血圧腎症の発症前に血漿 HSD17B1 値が有意に低下していることを突き止めた。さらに、受信者動作特性曲線 (ROC 曲線) を用いて妊娠高血圧腎症の発症予知の可能性について解析したところ、妊娠 20-23 週、27-30 週における感度と特異性は、0.75/0.67 (カットオフ値 21.9 ng/mL)、0.88/0.51 (カットオフ値 30.5 ng/mL)、オッズ比は、6.09 (95%信頼区間: 2.35-15.77)、7.83 (95%信頼区間: 1.70-36.14) であり、HSD17B1 が優れた妊娠高血圧腎症の予知マーカーとなり得ることが示された。妊娠高血圧腎症の発症によって胎盤機能不全が引き起こされたことによる結果として HSD17B1 が低下しているのではなく、妊娠高血圧腎症の発症前に miRNA の発現異常から HSD17B1 の発現低下が引き起こされていることが明らかとなった。

近年、血管新生に関連する因子が有望な予知因子だと報告されているが、未だに遅発型妊娠高血圧腎症 (妊娠 32 週以降に発症) の早期発見のための予知因子は報告されていない。今回、新たに見出した、これら血管新生に関連する因子とは異なる血漿 HSD17B1 は、20-23 週という発症前の早期の段階で有意に低下しており、これまでになかった遅発型妊娠高血圧腎症の予知マーカーになる可能性が示された。

発現異常を示す miRNA および HSD17B1 が、妊娠高血圧腎症における胎盤形成不全の分子病態へどの様に関与しているのかは、今後の課題として残された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- (1) Ishibashi O, Ohkuchi A, Ali MM, Kurashina R, Luo SS, Ishikawa T, Takizawa T, Hirashima C, Takahashi K, Migita M,

Ishikawa G, Yoneyama K, Asakura H, Izumi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa T. *Hydroxysteroid (17-β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miR-210 and miR-518c that are aberrantly expressed in preeclamptic placentas: a novel marker for predicting preeclampsia. Hypertension* 59:265-273, 2012. 査読有

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232

- (2) Ishibashi O, Ali MM, Luo SS, Ohba T, Katabuchi H, Takeshita T, Takizawa T. Short RNA duplexes elicit RIG-I-mediated apoptosis in a cell type- and length-dependent manner. *Sci Signal* 4:ra74, 2011. 査読有

DOI: 10.1126/scisignal.2001614

- (3) 瀧澤俊広, 石橋幸, 松原茂樹, 右田真, 竹下俊行. 胎盤から母体循環に分泌されるエクソソーム: 胎盤特異的 microRNA の意義と臨床への展開. *実験医学* 29: 392-398, 2011. 査読無

- (4) 菊池邦生, 石橋幸, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 絨毛と胎盤をめぐる新知見【絨毛研究最前線 4】絨毛細胞におけるマイクロ RNA. *臨床婦人科産科* 65:254-259, 2011. 査読無

- (5) Takizawa T, Gemma A, Ui-Tei K, Aizawa Y, Sadovsky Y, Robinson JM, Seike M, Miyake K. Basic and Clinical Studies on Functional RNA Molecules for Advanced Medical Technologies. *J Nippon Med Sch* 76:71-79, 2010. 査読有

DOI: 10.1272/jnms.77.71

- (6) 瀧澤俊広, 石橋幸, 羅善順, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤特異的 microRNA. *周産期医学* 40: 1071-1077, 2010. 査読無

- (7) 石橋幸, 羅善順, 石川源, 竹下俊行, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 瀧澤俊広. マイクロ RNA 解析からみた妊娠高血圧症候群. *産婦人科の実際* 59: 1063-1071, 2010. 査読無

- (8) 石橋幸, 石川源, 松原茂樹, 竹下俊行, 瀧澤俊広. マイクロ RNA 1. 産婦人科医としての基礎知識. *産婦人科の実際* 59: 1389-1395, 2010. 査読無

- (9) 石橋幸, 間瀬有里, 瀧澤敬美, 米山剛一, 朝倉啓文, 松原茂樹, 竹下俊行, 瀧澤俊広. マイクロ RNA 2. 女性生殖器 (子宮・卵巣) におけるマイクロ RNA. *産婦人科の実際* 59: 1551-1555, 2010. 査読無

- (10) 石橋幸, 羅善順, 石川朋子, 小管拓治, 倉品隆平, 石川源, 朝倉啓文, 泉章夫, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行, 瀧澤俊広. マイクロ RNA 3. 女性生殖器 (胎盤) におけるマイクロ RNA. *産婦人科の実際* 59: 2077-2083, 2010. 査読無

- (11) 石橋幸, 竹下俊行, 瀧澤俊広. マイクロ RNA の細胞外放出の鍵を握る小胞: エク

ソゾーム. 日医大医会誌 6: 2-3, 2010. 査読無

- (12) Luo SS, Ishibashi O, Ishikawa G, Ishikawa T, Katayama A, Mishima T, Takizawa Ta, Shigihara T, Goto T, Izumi A, Ohkuchi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa To. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod* 81:717-729, 2009. 査読有 doi: 10.1095/biolreprod.108.075481
- (13) Robinson JM, Takizawa T. Correlative fluorescence and electron microscopy in tissues: immunocytochemistry. *J Microsc* 235: 259-272, 2009. 査読有 DOI: 10.1111/j.1365-2818.2009.03221.x

[学会発表] (計 25 件)

- (1) 瀧澤俊広, 石橋幸, 大口昭英, 倉品隆平, 羅善順, 石川源, 松原茂樹, 竹下俊行. 妊娠高血圧腎症の胎盤においてmicroRNA発現異常が胎盤特異的エストロジオール合成酵素の調節不全を引き起こしている. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012 年 3 月 26 日 山梨
- (2) 菊池邦生, 曲光瑾, 羅善順, 瀧澤俊広. 胎盤特異的microRNAの発現に関するCpG配列のメチル化解析. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012 年 3 月 26 日 山梨
- (3) アリモハメド, 菊池邦生, 石橋幸, 石川朋子, 瀧澤敬美, 竹下俊行, 瀧澤俊広. エクソソームmicroRNAを介した胎盤-リンパ球間コミュニケーション:培養細胞を用いたモデル解析. 第 27 回日本生殖免疫学会総会・学術集会 2011 年 12 月 3 日 愛知
- (4) 瀧澤俊広, 石橋幸, 菊池邦生, アリモハメド, 石川朋子, 瀧澤敬美, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤特異的microRNA. 56 回日本人類遺伝学会 2011 年 11 月 10 日 千葉
- (5) 菊池邦生, アリモハメド, 羅善順, 石橋幸, 石川朋子, 瀧澤敬美, 倉品隆平, 石川源, 右田真, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 胎盤由来エクソソームを介した胎盤-母体間コミュニケーション. 第 19 回日本胎盤学会学術集会 2011 年 10 月 1 日 東京
- (6) 瀧澤俊広, アリ ハメド, 羅善順, 石橋幸, 菊池邦生, 石川朋子, 瀧澤敬美, 倉品隆平, 右田真, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤由来のエクソソーム:胎盤特異的microRNAはエクソソームを介して母体循環に分泌される. 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 22 日 京都
- (7) 瀧澤俊広, 石橋幸, 大口昭英, 倉品隆平, 石川源, 平嶋周子, 高橋佳代, 泉章夫, 米山剛一, 朝倉啓文, 松原茂樹, 竹下俊行. 妊娠高血圧症候群に関連するmicroRNAとその標的遺伝子HSD17B1の同定:新たな予知マーカーの開発. 第 63 回日本産科婦人科学会・学術講演会 2011 年 8 月 30 日 大阪
- (8) Ali M, Ishibashi O, Ishikawa T, Kikuchi K, Takizawa T, Goto T, Takizawa T. BeWo exosome-associated microRNAs (miRNAs) are transferable and capable of modulating gene expression in Jurkat cells: miRNA-communication between placenta and T cells via exosomes. 第 116 回日本解剖学会 2011 年 3 月 30 日 神奈川
- (9) Takizawa T, Ali M, Ishibashi O, Kikuchi K, Kosuge T, Matsubara S, Takeshita T. Placenta specific-microRNAs in normal pregnancy and preeclampsia. 8th European Congress on Reproductive Immunology 2010 年 11 月 13 日 Munich, Germany
- (10) Ishibashi O, Ohkuchi A, Izumi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa T. Placenta-specific microRNAs (miRNAs) derived from the Chromosome 19 miRNA cluster in normal pregnancy and preeclampsia. International Federation of Placental Associations (IFPA) Meeting 2010 年 10 月 22 日 Santiago, Chile
- (11) Ishibashi O, Kurashina R, Ohkuchi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa T. Placenta-specific miRNAs derived from the miRNA cluster in the chromosome 19 were upregulated in pre-eclampsia placentas. International Federation of Placental Associations 2010 (IFPA) 2010 年 10 月 21 日 Santiago, Chile
- (12) 石橋幸, 石川源, 倉品隆平, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 米山剛一, 朝倉啓文, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 妊娠高血圧症候群に関連するマイクロRNAの同定とその胎盤組織における局在解析. 第 31 回日本妊娠高血圧学会学術集会 2010 年 10 月 16 日 東京
- (13) 石橋幸, アリモハメド, 石川源, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 米山剛一, 朝倉啓文, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 妊娠高血圧症候群に関連するマイクロRNAの同定とその標的遺伝子. 第 18 回日本胎盤学会学術集会 2010 年 9 月 30 日 熊本
- (14) 瀧澤俊広, 石橋幸, 大口昭英, 泉章夫, 石川源, 間瀬有里, 米山剛一, 朝倉啓文, 松原茂樹, 竹下俊行. 妊娠高血圧症候群 (PIH)胎盤のMicroRNA Arrayによる網羅的解析:PIH胎盤では第 19 番染色体上のmicroRNAクラスターの発見が上昇している. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 24 日 東京

- (15) 倉品隆平, 軸園智雄, 石川朋子, 間瀬-吉田有里, 菊池邦生, 石橋幸, 石川源, 後藤忠, 竹下俊行, 瀧澤俊広. Laser Micro Dissection法を用いたヒト胎盤特異的miRNAの定量的局在解析. 第62回日本産科婦人科学会学術講演会 2010年4月24日 東京
- (16) 石橋幸, 瀧澤俊広. マイクロRNAおよびその関連蛋白質分子のリアルタイム動態解析の試み. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会 2010年3月30日 岩手
- (17) 瀧澤俊広, 石橋幸, 羅善順, 石川源, 石川朋子, 三嶋拓也, 瀧澤敬美, 後藤忠, 泉章夫, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤特異的microRNAは絨毛栄養膜由来でありエクソゾームを介して母体血液中に放出される. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会 2010年3月28日 岩手
- (18) 石橋幸, 羅善順, 倉品隆平, 軸園智雄, 石川源, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 間瀬-吉田有里, 朝倉啓文, 米山剛一, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 妊娠高血圧症候群で発現が変動する胎盤由来マイクロRNAの大規模プロファイリングによる同定の試み. 第24回日本生殖免疫学会総会・学術集会 2009年11月27日 東京
- (19) Ishikawa G, Luo SS, Ishibashi O, Mishima T, Izumi A, Ohkuchi A, Matsubara S, Takizawa T, Takeshita T. Novel microRNAs cloned from normal and preeclampsia placentas. 3rd SGI (Society for Gynecologic Investigation) International Summit 2009 2009年11月13日 Sendai, Japan
- (20) 石橋幸, 羅善順, 石川源, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 間瀬-吉田有里, 朝倉啓文, 米山剛一, 竹下俊行, 瀧澤俊広. 正常および妊娠高血圧症候群の胎盤において発現するマイクロRNAの大規模プロファイリング解析. 第17回日本胎盤学会学術集会 2009年10月17日 東京
- (21) Takizawa T, Ishibashi O, Ishikawa T, Ishikawa G, Katayama A, Takeshita T. MicroRNA *hsa-miR-517a* is possibly involved in tumor necrosis factor (TNF)-mediated signaling in human placenta. 14th Meeting of the International Federation of Placenta Associations 2009 (IFPA) 2009年10月7-8日 Adelaide, Australia
- (22) 瀧澤俊広, 石川源, 間瀬有里, 大口昭英, 泉章夫, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤絨毛栄養膜はエクソゾームを介してmicroRNA(miRNA)を母体血液中に放出している:新しい診断ツールとしてのmiRNA. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 2009年4月3日 京都

- (23) 瀧澤俊広, 羅善順, 三嶋拓也, 石橋幸, 石川源, 松原茂樹, 竹下俊行. 妊娠における母体血液中の胎盤特異的microRNAに関する解析. 第16回日本胎盤学会学術集会 2008年11月14日 静岡
- (24) Ishikawa G, Luo SS, Mishima T, Mase Y, Takeshita T, Takizawa T. MicroRNA expression profiles by sequencing analysis of small RNA libraries from human placenta: normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. 14th Meeting of the International Federation of Placental-Associations 2008 (IFPA) 2008年9月12日 Seggau Castle, Austria
- (25) 瀧澤俊広, 石川源, 松原茂樹, 竹下俊行. 胎盤に発現しているmicroRNAの解析:初期と満期胎盤のmicroRNAプロファイリング. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 2008年4月12日 神奈川

〔図書〕(計1件)

- (1) Ackerman IV WE, Takizawa T, Robinson JM. Application of Investigative Techniques to Understanding Placental Structure and Function: Microscopy. *The Placenta: from Development to Disease*, pp. 189-196, Edited by: H Kay, DM Nelson, Y Wang, Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 2011. 査読有

6. 研究組織

(1)研究代表者

瀧澤 俊広 (TAKIZAWA TOSHIHIRO)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 90271220

(2)研究分担者

竹下 俊行 (TAKESHITA TOSHIYUKI)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 60188175

松原茂樹 (MATSUBARA SHIGEKI)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20209597

石橋 幸 (ISHIBASHI OSAMU)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号: 70293214

羅 善順 (LUO SHAN-SHUN)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60339439

(3)連携研究者

()
研究者番号: