

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390386

研究課題名(和文)免疫寛容という立場から正常妊娠、異常妊娠を再考する

研究課題名(英文) Re-evaluation of pathophysiology of normal pregnancy and complicated pregnancy from the viewpoint of immune tolerance

研究代表者

齋藤 滋 (SAITO, SHIGERU)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：30175351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：異物である胎児を許容するために免疫寛容が必須である。今回、免疫寛容を誘導する制御性T細胞(Treg)が着床ならびに初期妊娠維持に必須であること、父親抗原特異的Tregが精漿により誘導され、同Tregが着床1日前にすでに子宮領域リンパ節に集簇することをマウスの系で証明した。ヒトにおいても胎児染色体正常流産では、基底脱落膜で機能性Tregが減少するが、胎児染色体異常例では、Tregの減少を認めなかった。妊娠高血圧腎症においても、特に機能性Tregの減少を末梢血で認めた。その他、胎盤由来のmicroRNAが母体のT細胞やNK細胞に取り込まれており、母体免疫系を調節している事を見出した。

研究成果の概要(英文)：Regulatory T (Treg) cells play central role for induction and maintenance of tolerance. The frequency of proliferating paternal antigen specific Treg cells was significantly increased in uterine draining lymph nodes before implantation and in pregnant uterus just after implantation. We found that priming by seminal fluid is important for the induction of PA-specific Treg cells. The frequencies of effector Treg cells and Foxp3+T eff cells in the decidua of miscarriage cases with a normal embryo karyotype were significantly lower and significantly higher than those in normally progressing pregnancies, respectively. We also showed the same results in preeclampsia. These findings suggest that tolerance system was distracted in miscarriage with a normal embryo karyotype and preeclampsia. We firstly showed miRNA derived from placenta affected mRNA expression in NK cells suggesting that miRNA derived from placenta can affect the maternal NK cells function during pregnancy.

研究分野：産科婦人科

キーワード：制御性T細胞 流産 妊娠高血圧症候群 NK細胞 miRNA 妊娠維持 ヒト マウス

1. 研究開始当初の背景

Semiallograft である胎児を許容するためには免疫寛容 (トレランス) が必要であり、制御性 T 細胞 (Treg) が妊娠維持に重要な役割を果たすことが判明している。しかし、父親抗原特異的 (PA)-Treg が、どの臓器でいつから増加するのか、また PA-Treg が増加する機序については不明であった。また Foxp3 が Treg の特異的マーカーと考えられてきたが、ヒトでは Foxp3^{dim}CD45RA⁺ の細胞は免疫制御活性はなく免疫を活性化させる effector T (Teff) であることも判ってきた。そこでヒトにおいて、正常妊娠、流産、妊娠高血圧腎症 (preeclampsia: PE) につき再検討しなければならなくなった。また、脱落膜中の NK 細胞は細胞傷害活性が低く、perforin や granzyme B の蛋白発現は低下しているが、mRNA 発現は低下していない。このことは胎盤から産生される micro RNA が exosome 中に取り込まれ、母体免疫系を制御している可能性を示しており、Treg 細胞とは異なる免疫制御を母子間で行なっている可能性がある。

2. 研究の目的

マウスの実験系で、PA-Treg の変化を子宮領域リンパ節、全身のリンパ節、子宮、脾臓で検討し、その変化を明らかにすること、ならびに PA-Treg を増加させる機序を明らかにすることを第 1 の目的とした。第 2 の目的として、ヒトでの流産は胎児染色体正常流産と胎児染色体異常流産に大別されるので、これらの症例で Treg 細胞を細分化して再検討し、両者で差があるのかにつき検討した。また PE 症例についても同様の検討を行ない、これらの症例でのトレランスの破綻があるのか否かにつき明らかにした。第 3 の目的として、胎盤から産生される microRNA が母体 T 細胞や NK 細胞に取り込まれて、その作用を調節しているか否かを検討した。

3. 研究の方法

PA-Treg の同定は BALB/C × DBA/2 の妊娠モデルで検討した。DBA/2 に発現する Mls1a 抗原は、T 細胞受容体 V_β6 で認識される。そこで CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ V_β6⁺ 細胞を PA-Treg とした。BALB/C × DBA/2 のアロ妊娠と BALB/C × BALB/C の同系妊娠において、非妊娠時、妊娠 3.5 日、5.5 日、11.5 日、18.5 日の脾臓、表在性リンパ節、子宮領域リンパ節、子宮内での Ki67⁺PA-Treg と Ki67⁻PA-Treg につきフローサイトメトリーで検討した。また精子と精漿の影響をみるため精嚢除去 (精漿を欠損) 精管結紮 (精子を欠損) DBA/2 マウスとの交配で PA-Treg の変化を検討した。同実験は富山大学動物実験委員会の承認を得ている。ヒト流産例と人工妊娠中絶例より末梢血と脱落膜を採取し、フローサイトメトリーにて CD4⁺CD45RA⁺Foxp3⁺ 細胞を naïve Treg、CD4⁺CD45RA⁺Foxp3^{dim} 細胞を effector T (Teff)、CD4⁺CD45RA⁺Foxp3^{high} 細胞を functional Treg とした。また Helios⁺Treg を natural occurring Treg (n Treg) とし、Helios⁻Treg を inducible Treg (i Treg) とした。また流産手術後の脱落膜組織中の Treg の集簇を基底脱落膜と壁側脱落膜で免

疫組織染色にて検討した。ヒト胎盤ならびに末梢血中の NK 細胞より mRNA を抽出し、RT-qPCR based miRNA array と DNA microarray 解析を行なった。同研究は富山大学 IRB の承認を得ており、患者の同意のもと行なった。

4. 研究成果

(1) PA-Treg の妊娠時の変化と増加する機序についての検討

アロ妊娠の際、PA-Treg の中で Ki67⁺PA-Treg のみが、着床 1 日前の子宮領域リンパ節に増加し、着床してから子宮に Ki67⁺PA-Treg が増加し、妊娠経過とともに増加し妊娠 11.5 日目では子宮内 Treg の 25% 程度を占めていた。一方、Ki67⁻PA-Treg 細胞は増加しなかった。また PA-Treg 細胞は MLR 反応にて強い免疫抑制活性を有していた。Ki67⁺PA-Treg 上には CCR4、CCR5 が高発現していた。精嚢除去 マウスとの交配では着床数が減少し、Ki67⁺PA-Treg の増加が子宮でも領域リンパ節でも観察されなかった。一方精管結紮マウスでは、着床 1 日前に子宮領域リンパ節で Ki67⁺PA-Treg の増加を認めたことより、精漿のプライミングが PA-Treg の誘導に重要な役割を果たすことを見出した。

(2) ヒト正常妊娠、異常妊娠 (流産、妊娠高血圧症候群) における Treg の変化

胎児染色体正常流産では、着床部近傍の基底脱落膜で Treg 細胞数の減少が観察されたが、着床部から離れた壁脱落膜では減少は認められなかった。一方、胎児染色体異常流産例では Treg 細胞数は正常妊娠と差を認めなかった。Treg 細胞の分画をフローサイトメトリーで検討すると、胎児染色体正常流産例では最も免疫抑制活性の強い functional Treg が有意に減少し、免疫活性がなく免疫を活性化させる Teff が有意に増加しており、トレランスの破綻が生じていることが判明した。また、functional Treg の 90% が n Treg であることも判明した。妊娠高血圧腎症の末梢血での検討でも functional Treg 細胞が減少しており、Teff が増加して、トレランスの破綻が観察された。

(3) 胎盤由来 micro RNA が母体免疫細胞活性に与える影響

胎盤由来 micro RNA の中で miR-517a-3p が Jarkat 細胞の PRKG1 mRNA 発現を抑制すること、妊娠女性の末梢血中の NK 細胞中にも miR-517a-3p が含まれ、分娩後に miR-517a-3p が減少するとともに、NK 細胞中の PRKG1 mRNA が増加することを見出した。また母体 NK 細胞は胎盤由来 miRNA により細胞傷害活性、細胞増殖、活性化が調整されていることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(計 79 件)

【齋藤 滋】

1) Toldi G, Vásárhelyi ZE, Saito S, et al. Prevalence of Regulatory T-Cell Subtypes in Preeclampsia. Am J Reprod Immunol. in press. doi: 10.1111/aji.12380. (査読有)

- 2) Shima T, Inada K, Saito S, et al. Paternal antigen-specific proliferating regulatory T cells are increased in uterine-draining lymph nodes just before implantation and in pregnant uterus just after implantation by seminal plasma-priming in allogeneic mouse pregnancy. *J Reprod Immunol*. 108:72-82, 2015. doi: 10.1016/j.jri.2015. 02.005. (査読有)
- 3) Inada K, Shima T, Saito S, et al. Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol*. 107:10-19, 2015. DOI: 10.1016/j.jri.2014.09.053 (査読有)
- 4) Shiozaki A, Yoneda S, Saito S, et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE*. 9: e111374, 2014. DOI: 10.1371/journal. pone.0111374 (査読有)
- 5) Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia; the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol* 101-102: 80-88, 2014. doi: 10.1016/j.jri.2013.06.002. (査読有)
- 6) Shiozaki, A, Yoneda S, Saito S, et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level, and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: A multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 53-61, 2014. doi: 10.1111/jog.12120. (査読有)
- 7) Yamanaka-Tatematsu M, Nakashima A, Saito S, et al. Autophagy induced by HIF1 overexpression supports trophoblast invasion by supplying cellular energy. *PLoS ONE* 3;8:e76605, 2013. doi: 10.1371/journal.pone. 0076605. (査読有)
- 8) Veljkovic Vujaklija D, Dominovic M, Saito S, et al. Granulysin expression and the interplay of granulysin and perforin at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol* 97:186-196, 2013. doi: 10.1016/j.jri.2012.11. 003. (査読有)
- 9) Inada K, Shima T, Saito S, et al. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol* 97:104-111, 2013. doi: 10.1016/j.jri. 2012.12.001.(査読有)
- 10) Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Saito S, et al. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy* 9:303-316, 2013.doi: 10.4161/auto.22927. (査読有)
- 11) Saito S, Shima T, Inada K , et al. Which Types of Regulatory T cells Play Important Roles in Implantation and Pregnancy Maintenance? *Am J Reprod Immunol* 69:340-5, 2013. doi: 10.1111/aji.12101. (査読有)
- 12) Thaxton JE, Nevers T, Saito S, et al. NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not IL-10-/- Mice. *J Immunol*. 190:3639-3647, 2013. doi: 10.4049/ jimmunol.1203488. (査読有)
- 13) Saito S, Nakashima A. Review: The role of autophagy in extravillous trophoblast function under hypoxia. *Placenta* 27:S79-S84, 2013. doi: 10.1016/j.jri.2013.06.002. (査読有)
- 14) Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Tabarkiewicz J, et al. Apoptosis Signaling Is Altered in CD4+CD25+FoxP3+ T Regulatory Lymphocytes in Pre-Eclampsia. *Int. J. Mol. Sci* 13: 6548-6560, 2012. doi: 10.3390/ijms13066548. (査読有)
- 15) Nakashima A, Shima T, Saito S, et al. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 67:304-310, 2012. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01115.x. (査読有)
- 16) Toldi G, Saito S, Shima T, et al. The frequency of peripheral blood CD4+ CD25high FoxP3+ and CD4+ CD25- FoxP3+ regulatory T cells in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 68:175-80, 2012. doi: 10.1111/j.1600 -0897.2012.01145.x. (査読有)
- 17) Li LP, Fang YC, Saito S, et al. Depletion of Invariant NKT Cells Reduces Inflammation-Induced Preterm Delivery in Mice. *J Immunol* 188:4681-4689, 2012. doi: 10.4049/jimmunol.1102628. (査読有)
- 18) Vujaklija DV, Gulic T, Saito S, et al. First trimester pregnancy decidual natural killer cells contain and spontaneously release high quantities of granulysin. *Am J Reprod Immunol* 66:363-72, 2011. doi: 10.1111/j.1600- 0897.2011.01015.x.(査読有)
- 19) Saito S, Nakashima A, Ito M, Shima T. Clinical implication of recent advances in our understanding of IL-17 and reproductive immunology. *Expert Rev Clin Immunol* 7:649-57, 2011. doi: 10.1586/eci.11.49. (査読有)
- 20) Molvarec A, Shiozaki A, Saito S , et al. Increased prevalence of peripheral blood granulysin-producing cytotoxic T lymphocytes in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 91:56-63, 2011. doi: 10.1016/j.jri.2011.03.012. (査読有)

- 21) Saito S, Nakashima A, Shima T. Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol* 90:91-95, 2011. doi: 10.1016/j.jri.2011. 03.003. (査読有)
- 22) Yamashita K, Yoshioka Y, Saito S, et al. Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature Nanotechnology* 6:321-328, 2011. doi: 10.1038/nnano.2011.41. (査読有)
- 23) Molvarec A, Blois M S, Saito S, et al. Peripheral blood galectin-1- expressing T and natural killer cells in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin. Immunol* 139:48-56, 2011. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.018. (査読有)
- 【瀧澤 俊広】
- 24) Ishida Y, Takizawa T, Saito S, et al. Maternal peripheral blood natural killer cells incorporate placenta- associated microRNAs during pregnancy. *Int J Mol Med*. 35: 1511-1524, 2015. doi: 10.3892/ijmm.2015.2157 (査読有)
- 25) Kambe S, Saito S, Takizawa T, et al. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod* 91 : 129 : 1-11, 2014. doi 10.1095/ biolreprod.114.121616 (査読有)
- 26) Takahashi H, Matsubara S, Takizawa T , et al. Changes in expression of vascular endothelial growth factor D-related genes in placental mesenchymal dysplasia. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 1145-1149, 2014 doi: 10.1111/jog.12291(査読有)
- 27) Takahashi H, Yuge K, Takizawa T , et al. Differential Expression of ADAM (a Disintegrin and Metalloproteinase) Genes between Human First Trimester Villous and Extravillous Trophoblast Cells. *J Nippon Med Sch* 81: 122-129, 2014. doi: 10.1272/jnms.81.122 (査読有)
- 28) Takeuchi J, Sakamoto A, Takizawa T. Sevoflurane anesthesia persistently downregulates muscle-specific microRNAs in rat plasma. *Int J Mol Med* 34: 291-298, 2014. doi: 10.3892/ijmm.2014.1739 (査読有)
- 29) Akagi I, Okayama H, Takizawa T, et al. Combination of protein coding and non-coding gene expression as a robust prognostic classifier in stage I lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 73:3821-3832, 2013. doi: 10.1158 / 0008 - 5472 .CAN-13-0031. (査読有)
- 30) Jikuzono T, Kawamoto M, Takizawa T, et al. The miR-221/222 cluster, miR-10b and miR-92a are highly upregulated in metastatic minimally invasive follicular thyroid carcinoma *Int J Oncol* 42:1858-1868, 2013. doi: 10.3892/ijo.2013.1879. (査読有)
- 31) Iwaki J, Kikuchi K, Takizawa T, et al. MiR-376c down-regulation accelerates EGF-dependent migration by targeting GRB2 in the HuCCT1 human intrahepatic cholangiocarcinoma cell line. *PLoS One* 8:e69496, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0069496. (査読有)
- 32) Takahashi T, Zenno S, Takizawa T, et al. Interactions between the non-seed region of siRNA and RNA-binding RLC/RISC proteins, Ago and TRBP, in mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 42: 5256-5269, 2014. doi: 10.1093/nar/ gku153. (査読有)
- 33) Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, et al. Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44 -hyaluronic acid interaction. *Placenta* 35:163-170, 2014. doi: 10.1016/j.placenta.2013.12.009. (査読有)
- 34) Kurashina R, Kikuchi K, Takizawa T, et al. Placenta-specific miRNA (miR-512-3p) targets PPP3R1 encoding the calcineurin B regulatory subunit in BeWo cells. *J Obstet Gynaecol Res* 40:650-660, 2014. doi: 10.1111/jog. 12217. (査読有)
- 35) Mizuguchi Y, Isse K, Takizawa T, et al. Small proline rich protein 2a in benign and malignant liver disease. *Hepatology* 59: 1130-1143, 2014. doi: 10.1002/hep.26889. (査読有)
- 36) Takizawa T, Robinson JM. Chapter3 : Correlative fluorescence and transmission electron microscopy in tissues. *Methods Cell Biol* 37-57, 2012. doi: 10.1016/B978-0-12-416026-2. 00003-0. (査読無)
- 37) Mizuguchi Y, Specht S, Takizawa T, et al. Demetris AJ. SPRR2A enhances p53 deacetylation through HDAC1 and down regulates p21 promoter activity. *BMC Mol Biol.* 13 : 20 2012. doi: 10.1186/1471-2199-13-20. (査読有)
- 38) Mase Y, Ishibashi O, Takizawa T, et al. MiR-21 is enriched in the RNA-induced silencing complex and targets COL4A1 in human granulosa cell lines. *Reprod Sci.* 19 : 1030-1040, 2012. doi: 10.1177/1933719112442245. (査読有)
- 39) Ohkuchi A, Ishibashi O, Takizawa T, et al. Plasma level of hydroxysteroid (17-) dehydrogenase 1 in the second trimester is an independent risk factor for predicting preeclampsia after adjusting for the effects of mean blood pressure, bilateral notching and plasma level of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio. *Hypertension Research* 35 : 1152-1158, 2012. doi:

- 10.1038/hr.2012.109. (査読有)
- 40) Shinozuka E, Miyashita M, Takizawa T, et al. SnoN/SKIL modulates proliferation through control of hsa-miR-720 transcription in esophageal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 430 : 101-106, 2013. doi:10.1016/j.bbrc.2012.11.005. (査読有)
- 41) Walton JR, Frey HA, Takizawa T, et al. Expression of flotillins in the human placenta: potential implications for placental transcytosis. *Histochemistry and Cell Biology* 139 : 487-500, 2013. doi: 10.1007/s00418-012-1040-2. (査読有)
- 42) Takizawa T, Ohkuchi A, Matsubara S, et al. MicroRNAs: Basic and clinical studies for medicine. *Shock*. 27: 8-12, 2012. doi:無 (査読無)
- 43) Shigehara K, Yokomuro S, Takizawa T, et al. Real-time PCR-based analysis of the human bile microRNAome identifies miR-9 as a potential diagnostic biomarker for biliary tract cancer. *PLoS One* 6 : e23584, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0023584. (査読有)
- 44) Akagi I, Miyashita M, Takizawa T, et al. Relationship between altered expression levels of MIR21, MIR143, MIR145, and MIR205 and clinicopathologic features of esophageal squamous cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus* 24:523-530, 2011. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01177.x. (査読有)
- 45) Ishibashi O, Ali MM, Takizawa T, et al. Short RNA duplexes elicit RIG-I-mediated apoptosis in a cell type- and length-dependent manner. *Sci Signal* 4 : ra74, 2011. doi: 10.1126/scisignal.2001614. (査読有)
- 46) Takizawa T, Ishikawa T, Kosuge T, et al. Gene suppression of mouse testis in vivo using small interfering RNA derived from plasmid vectors. *Acta Histochem Cytochem* 45 : 77-81, 2012. doi: 10.1267/ahc.11024. (査読有)
- 47) Mizuguchi Y, Specht S, Takizawa T, et al. Cooperation of p300 and PCAF in the Control of MicroRNA 200c/141 Transcription and Epithelial Characteristics. *PLoS One* 7 : e32449, 2012. doi:10.1371/journal.pone.0032449. (査読有)
- 48) Ishibashi O, Ohkuchi A, Takizawa T, et al. Hydroxysteroid (17-) 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. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180232. (査読有)
- 【田淵 圭章】
- 49) Yunoki T, Tabuchi Y, Hayashi A, Kondo T. BAG3 protects against hyperthermic stress by modulating NF- B and ERK activities in human retinoblastoma cells. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Mar;253(3):399-407. doi: 10.1007/s00417-014-2874-1. (査読有)
- 50) Shimizu T, Ohtake H, Tabuchi Y, et al. Volume-sensitive outwardly rectifying Cl⁻ channels contribute to butyrate-triggered apoptosis of murine colonic epithelial MCE301 cells. *J Physiol Sci*. 2015 Mar;65(2):151-7. doi: 10.1007/s12576-014-0352-5. (査読有)
- 51) Nakamura I, Hama S, Tabuchi Y, et al. Lipocalin 2 as a plasma marker for tumors with hypoxic regions. *Sci Rep*. 2014 Dec 3;4:7235. doi: 10.1038/srep07235. (査読有)
- 52) Tabuchi Y, Yunoki T, Hoshi N, et al. Genes and gene networks involved in sodium fluoride-elicited cell death accompanying endoplasmic reticulum stress in oral epithelial cells. *Int J Mol Sci*. 2014 May 20;15(5):8959-78. doi: 10.3390/ijms15058959. (査読有)
- 53) Tanida T, Tasaka K, Tabuchi Y, et al. Fetal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin transactivates aryl hydrocarbon receptor-responsive element III in the tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons of the mouse midbrain. *J Appl Toxicol*. 2014 Feb;34(2):117-26. doi: 10.1002/jat.2839. (査読有)
- 54) Tabuchi Y, Wada S, Ikegame M, et al. Development of oral epithelial cell line ROE2 with differentiation potential from transgenic rats harboring temperature-sensitive simian virus 40 large T-antigen gene. *Exp Anim*. 2014;63(1):31-44. (査読有)
- 55) Hoshi N, Hirano T, Tabuchi Y, et al. Insight into the mechanism of reproductive dysfunction caused by neonicotinoid pesticides. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(9):1439-43. (査読有)
- 56) Tabuchi Y, Sugahara Y, Ikegame M, et al. Genes responsive to low-intensity pulsed ultrasound in MC3T3-E1 preosteoblast cells. *Int J Mol Sci*. 2013 Nov 18;14(11):22721-40. doi: 10.3390/ijms141122721. (査読有)
- 57) Stammler A, Müller D, Tabuchi Y, et al. TGF β s modulate permeability of the blood-epididymis barrier in an in vitro model. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e80611. doi: 10.1371/journal.pone.0080611. (査読有)
- 58) Yunoki T, Kariya A, Tabuchi Y, et al. The combination of silencing BAG3 and inhibition of the JNK pathway enhances

- hyperthermia sensitivity in human oral squamous cell carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2013 Jul 10;335(1):52-7. doi: 10.1016/j.canlet.2013.01.049. (査読有)
- 59) Tabuchi Y, Furusawa Y, Kariya A, et al. Common gene expression patterns responsive to mild temperature hyperthermia in normal human fibroblastic cells. *Int J Hyperthermia.* 2013;29(1):38-50. doi: 10.3109/02656736.2012.753163. (査読有)
- 60) Tabuchi Y, Kondo T. Targeting heat shock transcription factor 1 for novel hyperthermia therapy (review). *Int J Mol Med.* 2013 Jul;32(1):3-8. doi: 10.3892/ijmm.2013.1367. (査読有)
- 61) Yoshihisa Y., Shimizu T., Tabuchi Y., et al. : Alkannin, HSP inducer, protects against UVB-induced apoptosis in human keratinocytes. *PLoS One*, 7: e47903, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0047903. (査読有)
- 62) Furusawa Y., Fujiwara Y., Tabuchi Y., et al. : DNA double-strand breaks induced by cavitation mechanical effects of ultrasound in cancer cell lines. *PLoS One*, 7: e29012, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0029012. (査読有)
- 63) Tabuchi Y., Wada S., Furusawa Y., et al. : Gene networks related to the cell death elicited by hyperthermia in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells. *Int. J. Mol. Med.*, 29: 380-386, 2012. doi: 10.3892/ijmm.2011.862. (査読有)
- [学会発表](計 114 件)
- 1) Saito S. The interaction between poor placentation and inadequate immunological tolerance in preeclampsia. 9th International Workshop Reunion Reproductive Immunology, Immunological Tolerance and Immunology of Preeclampsia; 2014, 12,1-4, Reunion, France. (Invited lecture)
- 2) Saito S. Nakashima A. The role of autophagy in poor placentation of preeclampsia. ISSHP XIX World Congress; 2014,10,26-29, New Orleans, USA.
- 3) Saito S. Re-evaluation of the role of regulatory T cell during pregnancy. 11th Congress of the European Society for Reproductive Immunology; 2014, 3 30-4,1, Budapest, Hungary.(Invited lecture)
- 4) Takizawa T, Ohkuchi A, Saito S, Takeshita T. Involvement of microRNAs in pathophysiology of preeclampsia.第 46 回 国際妊娠病態生理学会 (46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy) / 第 35 回日本妊娠高血圧学会学術集会.2014,9,18.東京
- 5) 瀧澤俊広, 弓削主哉, 齋藤滋, et al. 妊娠初期脱落膜 NK 細胞において microRNA は細胞障

害活性を抑制する制御ネットワークを形成している(ミニワークショップ 3 胎盤関連の分子における講演). 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014,4,18. 東京

- 6) Takizawa T, Yoshitake H, Takeshita T, Saito S. Exosomes as carriers of placental-specific microRNAs. CTR (Centre for Trophoblast Research) Annual Trophoblast Meeting. 9 July 2013, UK (招待講演)
- 7) Tabuchi Y, Yunoki T, Kondo T. Genes responsive to hyperthermia in cancer cells. The 15th International Congress of Radiation Research 2015, 5, 25-29, Kyoto
- 8) Tabuchi Y, Yunoki T, Kondo T. Inhibiting heat shock transcription factor 1 and its related genes for novel hyperthermia therapy. The 6th Asian Congress of Hyperthermic Oncology (ACHO) & the 31st Japanese Congress of Thermal Medicine (JCTM); 2014 Sep 4-6; Fukui. (Invited)
- 9) Tabuchi Y, Sugahara Y, Ikegame M, et al. Identification of genes responsive to low-intensity pulsed ultrasound in mouse preosteoblast cells. *Int. Conference on Biomed. Ultrasound 2013*; 2013 Oct 22-23; Taipei.

[図書](計 3 件)

- 1) 瀧澤俊広, 吉武洋, 弓削主哉, 竹下俊行. microRNA 研究の基礎と応用. 組織細胞化学 2013 (日本組織細胞化学会編), pp169-179, 2013. 出版社: 学際企画
- 2) 瀧澤俊広, 大口昭英, 右田真, 松原茂樹, 竹下俊行. 第 1 章 microRNA 診断 16. 妊娠における miRNA 診断: 胎盤特異的 miRNA と妊娠高血圧症候群の発症予知. 遺伝子医学 MOOK 23 [臨床・創薬利用が見えてきた microRNA(監修: 落谷孝広, 編集: 黒田雅彦, 尾崎充彦)]: 110-115, 2012. 出版社: メディカルドゥ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 滋 (SAITO, Shigeru)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号: 3017351

(2) 研究分担者

瀧澤 俊広 (TAKIZAWA, Toshihiro)
日本医科大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 90271220

田淵 圭章 (TABUCHI, Yoshiaki)
富山大学・生命科学先端研究センター・教授
研究者番号: 20322109