

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390383

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群の分子病態におけるマイクロRNAの役割解明と新規予知因子の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the roles of placental microRNAs in the pathogenesis of preeclampsia 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・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90271220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、従来にないマイクロRNA(miRNA)による遺伝子の転写後発現調節の側面から、胎盤由来miRNAが母体細胞(血管内皮細胞、免疫細胞)に取り込まれ影響を与えうること、さらには妊娠高血圧腎症の分子病態への関与(胎盤由来miRNAの発現異常が発症の危険因子となり得ること)を明らかにした。また、我々が見出した予知因子(母体血漿HSD17B1濃度)は遅発型妊娠高血圧腎症の独立危険因子であり、周産期医療への貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We showed that exosome-mediated transfer of placenta-associated microRNAs and subsequent modulation of their target genes occurs into maternal cells. We also found that miR-210 and miR-518c that were aberrantly expressed in preeclamptic placenta may serve as risk factors in the pathogenesis of preeclampsia. Plasma level of HSD17B1 in the second trimester is an independent risk factor for predicting preeclampsia. This study provides novel insight into our understanding of molecular pathogenesis of preeclampsia.

研究分野：産科学、胎盤学、分子腫瘍学、分子病理解剖学

キーワード：産科学 妊娠 胎盤 マイクロRNA 妊娠高血圧腎症

## 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 RNA (ncRNA) の一種で、長さ 22 塩基程度の 1 本鎖 RNA である。近年、miRNA と相補的な配列を持つ mRNA (標的となる mRNA) の非翻訳領域 (3' UTR) に結合し、転写後の遺伝子発現を調節する“機能性 RNA 分子”として注目されている。しかし、胎盤での機能、異常妊娠における役割に関しては不明のままであった。miRNA を介した遺伝子の転写後発現調節の解明は、周産期医療の新しい予知・予防法の開発や創薬への突破口を開く大きな可能性を秘めている。

我々はヒト胎盤における miRNA の解析を世界に先駆けて開始し、第 19 番染色体上の miRNA クラスター (C19MC) 由来のヒト胎盤特異的 miRNA の発見、妊婦血液中での胎盤特異的 miRNA の検出が可能であることを明らかにし、胎盤 miRNA 研究の突破口を切り開いた (Luo et al. Biol Reprod 81:717-729, 2009)。

さらに、我々は妊娠高血圧腎症

(preeclampsia, PE) 発症胎盤の miRNA 網羅的発現解析から PE 発症胎盤において miR-210、miR-518c は、胎盤特異的エストロジオール合成酵素遺伝子 HSD17B1 を標的遺伝子として調節しており、PE における miRNA 発現異常が胎盤 HSD17B1 の調節不全を引き起こしていることを見出し、胎盤における miRNA の役割を初めて明らかにする成果をもたらした (Ishibashi et al. Hypertension 59: 265-273, 2012)。さらに、HSD17B1 が母体血液中でもモニター可能であり、従来の血管新生関連因子とは全く異なった新規の予知因子となりえることを発見した。(Ishibashi et al. Hypertension 59: 265-273, 2012)。

PE 関連 miRNA の同定により、胎盤 miRNA 研究、周産期医療に新たな展開をもたらすことができたが、胎盤特異的 miRNA はどうして PE で異常を示すのか? PE 発症における HSD17B1 の役割は何か? PE 関連 miRNA の機能解明、より早期 PE 発見のための miRNA を基盤とした新規予知因子の探索などが新たな課題として残された。

## 2. 研究の目的

本研究は、胎盤に特異的に発現している miRNA が、PE 分子病態においてどのような役割を果たしているのか明らかにするとともに、miRNA 研究の切り口から見出された新規予知因子の臨床応用開発を目指すことを目的とした。

(1) 我々が見出した胎盤に特異的に発現している miRNA、PE 関連 miRNA、およびその標的遺伝子に関して、PE 分子病態、特に胎盤機能不全と、母体への影響に焦点を絞り、その役割が解明できるように先端機能解析技術を駆使した in vitro から in vivo の解析システムを構築し、機能解析を行う。

(2) 我々が見出した新規予知因子 HSD17B1

の有用性評価を行うとともに、早期 (妊娠初期) に PE 発見を可能にする予知因子の開発を目指し、妊婦血液中の PE 関連 miRNA とその標的分子のコホート研究を行う。

## 3. 研究の方法

(1) PE 胎盤の分子病態における miRNA の役割解析: C19MC 由来である胎盤特異的 miRNA が、なぜ PE 胎盤で発現異常を起こすのか、どのように PE 発症と病態機序に関与しているのか解析した。

エピジェネティック解析: C19MC

miRNA の発現はプロモーター領域の

DNA メチル化によって制御されており

(Noguer-Dance et al. Hum Mol Genet 19:

3566-3582, 2010) PE 胎盤において

C19MC miRNA プロモーター領域に存在

する CpG 部位の DNA メチル化解析 (バ

イサルファイトシークエンス法) を行っ

た。さらに、初期絨毛栄養膜細胞 (VT)

と絨毛外栄養膜細胞 (EVT) においても、

同様のメチル化比較解析を行った。

C19MC miRNA プロモーター機能解析:

胎盤特異的 miRNA が由来するプロモ

ーター部位をより詳細に解析するために、

候補となる領域の欠失シリーズを組み

込んだルシフェラーゼレポーター遺伝

子を作製し解析を行った。

PE 関連 miRNA の機能解析 (PE の分子

病態における HSD17B1 の機能解析):

我々が見出した HSD17B1 が、どのよ

うに PE の発症・病態に関与しているのか

機能解析を行った。HSD17B1 は E1 から

E2 への合成酵素であり、エストロゲン

代謝系に注目し解析を行った。COMT

(catechol-O-methyltransferase) の活性低

下が E2 から 2-methoxyestradiol (2-ME)

への代謝を阻害することにより、2-ME

が HIF-1 $\alpha$  の強力な阻害因子であるため、

無秩序な HIF-1 $\alpha$  の活性化を促し、PE 発

症へと進展させることが示唆されてお

り (Kanasaki et al. Nature 453: 1117-1121,

2008) 我々は「胎盤の miRNA 発現異常

による HSD17B1 の抑制は E2 産生の低下

を引き起こし、下流にある 2-ME 低下 (E2

から 2-ME への代謝低下) を引き起こす」

のではないかと PE 発症に結びつく作業

仮説を立てた。

(2) PE 妊婦 (母体細胞) における胎盤由来 miRNA が及ぼす影響解析: 胎盤由来 miRNA が取り込まれ影響を及ぼしていると予測される母体血管内皮細胞や母体免疫細胞に取り込まれた miRNA が母体細胞内の転写後遺伝子発現調節にどのような影響を与え、PE の分子病態に関与しているのか、機能解析 (in vitro および in vivo 解析) を行った。

In vitro 解析 (miRNA を介した栄養膜 -

母体細胞コミュニケーションの証明):

合成 C19MC miRNA (Pre-miR, Applied

Biosystem 社)を導入した栄養膜細胞株 (C19MC miRNA 過剰発現 BeWo 細胞)の培養上清よりエクソソームを単離し、血管内皮細胞 (HUVEC 細胞) および末梢血 natural killer (NK) 細胞での胎盤特異的 miRNA のエクソソームを介した取り込みと標的遺伝子の発現解析を行った。また、C19MC miRNA 過剰発現 BeWo 細胞の DNA microarray 解析を行い、C19MC miRNA の標的遺伝子候補を in silico 検索し、ルシフェラーゼレポーターアッセイにて検証した。

In vivo 解析 (PE モデルマウスを用いた胎盤由来 miRNA を取り込んだ母体細胞の解析): アデノウイルスベクターで full-length sFlt-1 を導入した PE モデルマウスの作製に成功しており (Suzuki et al. Hypertension 54:1129-1135, 2009)、この PE モデルマウスを用いて、胎盤由来 miRNA の母体細胞に及ぼす影響を in vivo レベルで解析を試みた。

(3) miRNA を基盤とした PE 予知因子開発: 早期に PE 発見を可能にする予知因子開発を目指し、妊婦血液中の PE 関連 miRNA およびその標的分子 (HSD17B1 を含む) のコホート研究を行った。

HSD17B1 の予知因子としての有用性に関する詳細な検討: 2004~2008 年に実施したコホート研究の正常妊婦 128 例、PE 24 例を対象とし、血漿 HSD17B1 蛋白質濃度が、子宮動脈血流速度波形の血管抵抗指標である両側 notching、平均血圧を調整後も、PE の独立した危険因子となり得るか検討した。

初期妊娠からの妊婦血液中の PE 関連 miRNA とその標的分子のコホート研究: Williams らの算出によると、0.3 g 以上の胎盤絨毛組織があれば血漿中で C19MC miRNA は検出可能である (PNAS 110: 4255-4260, 2013)。妊娠初期において血漿 C19MC miRNA は十分に解析可能であり、血漿サンプルを採取し、コホート研究による新規予知因子の検索を試みた。

#### 4. 研究成果

(1) PE 胎盤の分子病態における miRNA の役割解析

エピジェネティック解析: C19MC miRNA プロモーター領域に存在する CpG 部位の DNA メチル化解析結果は、正常胎盤と PE 胎盤でメチル化の度合いに優位な差はなかった。しかし、症例数の追加 (増加) および症候による亜分類を考慮に入れた追加解析が必要である。

VT と EVT における C19MC miRNA プロモーター領域のメチル化と脱メチル化は、プロモーター領域に存在する CpG 部位により異なることはなく、サンプル毎に、メチル化または脱メチル化の同じ挙

動を示した。VT から EVT におけるメチル化変化率 (VT から EVT への転換に伴うメチル化の度合い) は、126.0% から -13.7% であった (平均したメチル化変化率は 32.3%)。VT から EVT への転換に伴って、C19MC miRNA プロモーター領域の CpG 部位はメチル化される (メチル化により C19MC miRNA 発現が抑制される) 可能性が示唆された (投稿準備中)。

C19MC miRNA プロモーター機能解析: 栄養膜細胞株 (BeWo 細胞) を用いて C19MC miRNA プロモーター活性を検討してみると、この領域に含まれている 47 塩基よりなる 15 回の繰り返し配列より上流部位の約 100 塩基の配列がプロモーターの主要部位であることを確認するとともに、これ以降の繰り返し配列がプロモーター活性に影響を与えることを見出した (投稿準備中)。

PE 関連 miRNA の機能解析 (PE の分子病態における HSD17B1 の機能解析): PE 胎盤では miR-210 および miR-518c の発現が亢進しているが、その病態への関与は不明であった。BeWo 細胞を用いて、miR-210 および miR-518c の標的分子である HSD17B1 (E2 合成酵素) を siRNA でノックダウンさせると E2 の産生が低下し、さらに、このエストロゲン代謝経路の下流に存在する 2-ME の産生が優位に低下する結果を得た。この新知見は、我々の立てた仮説「胎盤の miRNA 発現異常による HSD17B1 の抑制は E2 産生の低下を引き起こし、下流にある 2-ME 低下を引き起こす」を支持する所見であり、PE 発症に結びつく新知見を見出した (投稿準備中)。

(2) PE 妊婦 (母体細胞) における胎盤由来 miRNA が及ぼす影響解析

In vitro 解析: 胎盤特異的 miR-517a-3p の標的 mRNA 候補として見出した GNG2 は、3'-UTR ルシフェラーゼアッセイにより標的 mRNA であることを証明した。さらに、栄養膜細胞株 (BeWo 細胞) 由来エクソソームは、血管内皮細胞 (HUVEC 細胞) に取り込まれ、GNG2 の発現を減少させることを明らかにし、胎盤由来エクソソームを介して血管内皮細胞の遺伝子発現が miRNA により制御されていることを示唆する知見を得た (投稿準備中)。

In vitro モデルとして、BeWo 細胞 (ドナー細胞: 栄養膜細胞モデル) 由来エクソソームを添加した Jurkat 細胞 (レシピエント細胞: 母体免疫細胞モデル) において、胎盤特異的 miRNA が検出可能であった。PRKG1 遺伝子が miR-517a-3p の標的遺伝子であることを同定した。さらに、妊婦末梢血の解析から、分娩直前の妊婦末梢血より分離した NK 細胞におい

て miR-517a-3p が検出されたが、分娩 4 日後には消失していた。逆に、NK 細胞における PRKG1 の発現は分娩前後で逆相関していた。胎盤はエクソソーム中の胎盤特異的 miRNA を介して母体血中 NK 細胞の遺伝子発現を修飾し、その機能に影響を与えていることを見出した (Kambe et al. Biol Reprod 91:129, 2014)。

母体末梢血 NK 細胞において、どのような miRNA が発現しているのかを明らかにするため、網羅的 miRNA および遺伝子解析を行ったところ、妊娠期間中の末梢血 NK 細胞は胎盤から放出された胎盤由来である C19MC miRNA を取り込み、分娩後は細胞内からクリアランスされることを明らかにした。さらに、妊娠初期と比較して後期末梢血 NK 細胞において 69 種類の NK 細胞機能関連遺伝子 (KIR 遺伝子など) の有意な変動を認めた。In silico 解析により、妊娠後期末梢血 NK 細胞において、9 種類の発現低下した NK 細胞機能関連遺伝子の 3'-UTR に、結合部位を持つ 12 種類の発現上昇 miRNA を見出した。発現上昇した 12 種類の miRNA の中には C19MC miRNA である miR-512-3p が含まれており、KIR 遺伝子である KIR2DS4 が標的遺伝子候補であった。バイオインフォマティクス解析から、妊娠後期末梢血 NK 細胞の細胞障害性が活性化する方向に、miRNA を介して遺伝子の発現が制御されていることを報告した (Ishida et al. Int J Mol Med 35: 1511-1524, 2015)。

また、胎盤特異的 miR-512-3p の標的 mRNA 候補として calcineurin subunit B type 1 (PPP3R1) を見出し、3'-UTR ルシフェラーゼアッセイにより標的 mRNA であることを証明した (Kurashina et al. J Obstet Gynaecol Res 40: 650-660, 2014)。

PPP3R1 は calcineurin の調節サブユニットであり、calcineurin はカルシウムイオンシグナルを介した種々の細胞内シグナル伝達経路で重要な働きを担っており、栄養膜、母体細胞での役割解明は、今後の課題として非常に興味深い。

In vivo 解析：PE モデルマウスの作製として full-length sFlt-1 を導入したアデノウイルスベクターの精製を行い、マウスへの導入を検討した。しかし、ロットの違いによるためか、アデノウイルスによる胎児致死が避けがたく、レンチウイルスによる PE モデルマウスを作製することに变更した (Okada et al. Nat Biotech 25: 233-237, 2007)。

レンチウイルスベクターの作製と予備実験を行い、胚盤胞にトランスフェクションするまで可能となったが、PE モデルマウスを用いた解析は今後の課題として残された。

(3) miRNA を基盤とした PE 予知因子開発 HSD17B1 の予知因子としての有用性に関する詳細な検討：母体血中 HSD17B1 蛋白質濃度が、子宮動脈血流速度波形の血管抵抗指標である両側 notching (BN)、平均血圧 (MBP) を調整後も遅発型 PE (LO-PE) の独立した危険因子となり得るか検討した結果、妊娠 26~31 週の血漿 HSD17B1 濃度は、LO-PE の独立危険因子であった。また、BN、MBP と組み合わせることで、LO-PE の発症予知精度を著明に改善させることができることを明らかにした (Ohkuchi et al. Hypertens Res 35: 1152-1158, 2012)。

初期妊娠からの妊婦血液中の PE 関連 miRNA およびその標的分子のコホート研究：コホート研究のためのサンプル採取を行うとともに、血漿 miRNA のシーケンス解析のための予備解析を行った。正常症例はコレクションとして十分に集めることができたが、PE 症例数が少なく、症例採取を継続している。

PE における血液中の miRNA の変動に関する報告も一致したデータが得られていないのが現状であるが、PE 胎盤では C19MC miRNA および miR-210 の発現異常が示唆されていることから、妊娠初期の PE 予知マーカーとなり得る可能性は高く、現在、正常妊娠における正常域の決定を検討している。

本研究は、従来にない miRNA による遺伝子の転写後発現調節の側面から、胎盤由来 miRNA の母体に与える影響、さらには妊娠高血圧腎症の分子病態への関与を明らかにした先駆け研究となった。血液を用いた miRNA やその標的分子に焦点を当てた予知因子探索は、浸襲が少ないルーチン検査材料から早期予知に結びつく可能性が高く、この研究の継続発展は、周産期医療への貢献が期待できる。

#### 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 25 件)

Takizawa T, Powell RD, Hainfeld JF, Robinson JM. FluoroNanogold: an important probe for correlative microscopy. J Chem Biol 8: 129-142, 2015. doi: 10.1007/s12154-015-0145-1. 査読：有

Ishida Y, Zhao D, Ohkuchi A, Kuwata T, Yoshitake H, Yuge K, Takizawa T, Matsubara S, Suzuki M, Saito S, Takizawa T. 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

Ishikawa T, Takizawa T, Iwaki J, Mishima T, Ui-Tei K, Takeshita T, Matsubara S, Takizawa T. Fc gamma receptor IIb participates in maternal IgG trafficking of human placental endothelial cells. *Int J Mol Med* 35: 1273-1289, 2015. doi: 10.3892/ijmm.2015.2141. 査読：有  
瀧澤俊広, 大口昭英, Banyar Than Naing . 胎盤由来 microRNA : 妊娠高血圧症候群との関連 (特集 胎盤のバイオマーカー) . *産科と婦人科* 82: 1011-1016, 2015. <http://www.shindan.co.jp/books/index.php?menu=03&zcd=3> 査読：無  
瀧澤俊広, 大口昭英 . 網羅的マイクロ RNA 解析による妊娠高血圧症候群の機序の解明 (特集 オミックスが拓く生殖医学の未来) . *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 22: 53 -58, 2015. <http://www.m-review.co.jp/magazine/id/17> 査読：無  
Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Ali MM, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod* 91:129, 2014. doi: 10.1095/biolreprod.114.121616. 査読：有  
Kurashina R, Kikuchi K, Iwaki J, Yoshitake H, Takeshita T, Takizawa T. 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 査読：有  
Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Matsumoto H, Sato Y, Fujiwara H, Okamoto A, Suzuki M, Takizawa T. Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44-hyaluronic acid interaction. *Placenta* 35: 163-170, 2014. doi: 10.1016/j.placenta.2013. 査読：有  
Takahashi T, Zenno S, Ishibashi O, Takizawa T, Saigo K, Ui-Tei K. 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  
Iwaki J, Kikuchi K, Mizuguchi Y, Kawahigashi Y, Yoshida H, Uchida E, Takizawa T. 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  
Jikuzono T, Kawamoto M, Yoshitake H, Kikuchi K, Akasu H, Ishikawa H, Hirokawa M, Miyauchi A, Tsuchiya S, Shimizu K,

Takizawa T. 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  
Walton JR, Frey HA, Vandre DD, Kwiek JJ, Ishikawa T, Takizawa T, Robinson JM, Ackerman WE 4th. Expression of flotillins in the human placenta: potential implications for placental transcytosis. *Histochem Cell Biol* 139: 487-500, 2013. doi: 10.1007/s00418-012-1040-2. 査読：有  
瀧澤俊広, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行 . マイクロ RNA 解析から見出された妊娠高血圧腎症の新規予知因子 . *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 22: 63-68, 2013. <http://www.jsognh.jp/scientific/> 査読：無  
瀧澤俊広, 吉武洋, 石川源, 竹下俊行, 松原茂樹 . 胎盤の構造と機能 . *産婦人科の実際*. 62: 1025-1031, 2013. <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/magazines/> 査読：無  
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) , 学際企画, pp169-179, 2013 査読：無  
Ohkuchi A, Ishibashi O, Hirashima C, Takahashi K, Matsubara S, Takizawa T, Suzuki M. Plasma level of hydroxysteroid (17-β) 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. *Hypertens Res* 35: 1152-1158, 2012. doi: 10.1038/hr.2012.109. 査読：有

[学会発表](計 55 件)

石田洋一, 趙東威, 大口昭英, 桑田知之, 松原茂樹, 齋藤滋, 瀧澤俊広 . 妊娠期間中の母体末梢血 NK 細胞における miRNA-mRNA の変動解析 . 第 30 回日本生殖免疫学会総会・学術集会 . 2015 年 11 月 22 日 . くまもと県民交流館パレア (熊本県・熊本市)  
倉品隆平, 神戸沙織, 間瀬有里, 石川源, 瀧澤俊広, 竹下俊行 . 19 染色体上にクラスターを形成する胎盤特異的 miRNA について . 第 23 回日本胎盤学会学術集会・第 33 回日本絨毛性疾患研究会 . 2015 年 11 月 6 日 . JA 共済ビル・カンファレンスホール (東京都・千代田区)  
高橋宏典, 大口昭英, 桑田知之, 薄井里英, 菊池邦生, 松原茂樹, 鈴木光明, 竹下俊行, 瀧澤俊広 . 栄養膜細胞における C19MC プロモーター領域のメチル化解析 . 2014 年 10 月 3 日 . 第 22 回日本胎盤

学会学術集会・京都大学芝蘭会館（京都府・京都市）

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 / 第35回日本妊娠高血圧学会学術集会. 2014年9月18日. 京王プラザホテル(東京都・新宿区) 瀧澤俊広, 弓削主哉, 稲田貢三子, 島友子, 竹下俊行, 齋藤滋. 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. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 2014年4月18日. 東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

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. Clare College, Memorial Court (Cambridge, UK)

神戸沙織, 石田洋一, 吉武洋, 弓削主哉, 瀧澤敬美, 大口昭英, 齋藤滋, 竹下俊行, 瀧澤俊広. エクソソームは胎盤特異的のマイクロRNAを妊婦末梢血免疫細胞に移行する. 第28回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 2013年12月1日. 兵庫医科大学(兵庫県・三宮市)

瀧澤俊広, 吉武洋, 竹下俊行, 大口昭英, 齋藤滋. 妊娠高血圧症候群の病態におけるmicroRNAの関与. 第34回日本妊娠高血圧学会学術講演会. 2013年10月4日. 富山国際会議場(富山県・富山市) 倉品隆平, 菊池邦生, 吉武洋, 瀧澤俊広, 竹下俊行. 胎盤特異的のmiRNA, miR-512-3pはPPP3R1を標的としている. 第65回日本産科婦人科学会学術講演会. 2013年5月12日. ロイトン札幌、ホテルさっぽろ芸文館、札幌プリンスホテル(北海道・札幌市)

菊池邦生, アリ モハメド, 岩城隼, 吉武洋, 瀧澤敬美, 石川源, 松原茂樹, 竹下俊行, 瀧澤俊広. microRNAの網羅的解析手法と生殖免疫学分野での応用. 第27回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 2012年12月9日. 大阪医科大学(大阪府・高槻市)

Ali MM, Takizawa T, Kikuchi K, Saito S, Takizawa T. BeWo-cell-derived miR-517a modulates the expression of PRKG1 in Jurkat cells via Exosomes. IFPA 2012 Hiroshima Meeting (第18回国際胎盤学会). 2012年9月18日. 広島国際会議場(広島県・広島市)

瀧澤俊広, 大口昭英, 松原茂樹, 竹下俊行. マイクロRNA解析から見出された妊娠高血圧腎症の新規予知因子. 第22回日本産婦人科・新生児血液学会. 2012年6月29日. アスト津(三重県・津市) 瀧澤俊広. microRNA(マイクロRNA)

の病態における役割解明と臨床応用. 第27回日本Shock学会総会. 2012年5月12日. シェーンバツハ・サポー(東京都・千代田区)

大口昭英, 平嶋周子, 高橋佳代, 大丸貴子, 有賀治子, 鈴木寛正, 竹下俊行, 松原茂樹, 瀧澤俊広, 鈴木光明. microRNA(miR 210及びmiR 518)の標的遺伝子産物HSD17B1蛋白質の血漿レベル及び母体因子を用いた妊娠高血圧腎症の発症予知. 第64回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012年4月13日. 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県・神戸市)

#### 〔図書〕(計2件)

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), 学際企画, pp. 169-179, 2013.

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: 胎盤特異的のmiRNAと妊娠高血圧症候群の発症予知. 遺伝子医学MOOK 23(監修: 落谷孝広, 編集: 黒田雅彦, 尾崎充彦)], メディカルドゥ, pp. 110-115, 2012.

#### 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

大口昭英 (OHKUCHI Akihide)  
自治医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 10306136

菊池邦夫 (KIKUCHI Kunio)  
日本医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 70374676