

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11256

研究課題名(和文) 競合内在性RNAからみたトロホプラストの遺伝子発現制御網解明と妊娠高血圧腎症予知

研究課題名(英文) Investigation of ceRNA regulatory networks in trophoblast cells and application of ceRNA in prediction of 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・大学院教授

研究者番号：90271220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎盤を形成するトロホプラスト(栄養膜細胞)中の蛋白質をコードしていないIRNA(ncRNA)による遺伝子発現制御の解析と、ncRNAが妊娠高血圧腎症(PE)の予知因子となり得るか検討した。次世代シーケンス解析から、トロホプラストが絨毛外栄養膜細胞(EVT)に分化する際、多くのncRNAが発現抑制されることが示された。機能解析から、ncRNAであるH19由来のncRNA miR-675-5pが、転写調節因子GATA2の発現を抑制することでEVT浸潤を促進するという新しい浸潤機構を見出した。また、PE胎盤においてH19等のncRNAの発現が上昇しており、PEの予知因子となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、従来にないceRNA[リボ核酸(RNA)、特に、蛋白質をコードしていないIRNA(ncRNA)と蛋白質をコードしているRNA(mRNA)同士が相互作用(競合)して遺伝子発現を調節することが示唆されており、これら相互作用するRNAを競合内在性RNA(ceRNA)と呼ぶ]による側面から、トロホプラスト(栄養膜細胞)における遺伝子発現制御ネットワークの解明、およびceRNAの妊娠高血圧腎症(PE)の分子病態への関与に関する先駆け研究となった。

ceRNAに焦点を当てたPE予知因子探索・同定は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。

研究成果の概要(英文)：Non-coding RNAs (ncRNAs) may have a potential role in extravillous trophoblast (EVT) invasion in the human placenta during early pregnancy. We investigated the gene expression profile of EVT cells by RNA-seq and evaluated a role of ncRNAs in EVT invasion. We found that small ncRNA miR-675-5p, which is derived from long ncRNA H19, was highly expressed in EVT cells and accelerated EVT cell invasion. Furthermore, we revealed that GATA2, a transcriptional factor gene, was a direct target mRNA of miR-675-5p and that miR-675-5p-mediated GATA2 suppression accelerated EVT invasion through matrix metalloproteinase-dependent signaling pathway.

研究分野：産科学、胎盤学、分子病理解剖学

キーワード：産科学 妊娠 胎盤 ceRNA ncRNA 妊娠高血圧腎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠初期のトロホプラスト(栄養膜細胞)は、子宮内膜に浸潤していく絨毛外栄養膜細胞(extravillous trophoblast: EVT)と、浸潤により形成された胎盤に存在する絨毛栄養膜細胞(chorionic villous cytotrophoblast: CVT)に分化する。EVTの脱落膜への浸潤が不十分であると、らせん動脈のリモデリングがうまく行われず、CVT(および胎盤)も機能不全を起こし、異常妊娠[妊娠高血圧腎症(PE)など]を引き起こす。EVTの浸潤調節機構、さらにPEにおけるCVTの分子病態についても不明のままであり、PEの分子病態を早期(妊娠初期)に反映する予知因子も同定されておらず産科・周産期医療の大きな課題として残されている。

申請者は、これまでにヒト胎盤の蛋白質をコードしていない短鎖(22塩基程)ノンコーディングRNA(non-coding RNA: ncRNA)であるmicroRNA(miRNA)の研究を行ってきた。miRNAはmRNAに結合して遺伝子発現を転写後調節しており、様々な生命現象に役割を果たすとともに、その破壊が疾患に密接に関与している。しかし、miRNAはncRNAの一部でしかなく、二百から数千塩基より成る長鎖ncRNA(lncRNA)の役割解明は未開拓の分野であり、妊娠初期のトロホプラストでのlncRNA研究はほとんど報告されていない。また、わずかなlncRNAを除いて、機能しているlncRNAの発現や機能は不明のままである。

高次生命機能を制御していると考えられているncRNAの役割解明のためには、miRNAだけでは不十分であり、lncRNAの解析が不可欠である。しかし、lncRNAは単独で機能しているわけではなく、lncRNA、miRNA、mRNA同士が相互作用(競合)して遺伝子発現を調節していることが示唆されている。これらの相互作用するRNAを競合内在性RNA(competing endogenous RNA: ceRNA; Tay et al. Nature 505:344-352, 2014)と捉え、lncRNA - miRNA - mRNA間の遺伝子発現制御ネットワーク、およびその相互作用の解析を行うことにより、初めてncRNAがどのように胎盤(トロホプラスト)の遺伝子発現制御ネットワークを制御しているのかを明らかにすることが可能となる。さらに、ceRNAによる遺伝子発現制御ネットワークの解明は、新たな臨床応用(PE分子病態の解明、予防・治療創薬開発など)の可能性を秘めている。

そこで、これまでのヒト胎盤miRNA研究をさらに発展させ、PEの予知に繋がる臨床応用のためのceRNA研究を行いたいと着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)RNA-Seq解析による実験的手法とバイオインフォマティクス解析を統合した先端研究手法を駆使することにより、妊娠初期トロホプラストにおけるceRNAによる遺伝子発現制御ネットワーク解明と、胎盤において鍵となるceRNAを検索することである。(2)次に、その鍵となるceRNAの機能解析を行い、胎盤における役割を明らかにすることである。(3)さらに、鍵となるceRNAは胎盤のトロホプラストより母体血液中に放出されることが予測されるため、胎盤および妊婦血漿ceRNAの変動解析を行い、妊娠初期のPE予知因子となり得るか検討し、新たなPEの予知予防戦略につながる基盤研究を展開することである。

3. 研究の方法

- (1) [トロホプラストのRNA-seq解析] 倫理委員会の承認を得て採取した妊娠初期絨毛よりトロホプラストを分離した。分離したトロホプラストを用いて、今まで細胞内発現が低発現なため十分な解析ができなかったlncRNAを含めたceRNAの発現を、先端次世代シーケンサー[MiSeq(イルミナ社)]を用いたRNA-Seq解析を行った。さらに、バイオインフォマティクス解析[Ingenuity Pathway Analysis; IPA(キアゲン社)]により、トロホプラストにおけるceRNAによる遺伝子発現制御ネットワーク[分化・浸潤制御に関与するネットワークなど]を解析した。
- (2) [ceRNAの機能解析] (1)で見出された鍵となるceRNAの機能解析(発現過剰および発現抑制解析など)を、トロホプラスト細胞株(HTR-8/SVneoなど)を用いて行った。
- (3) [胎盤・血漿のceRNA解析] ceRNAはCVTよりエクソソームなどを介して母体血液中に放出されるため、見出された鍵となるceRNAがPEの予知因子となり得る可能性があり、正常妊婦およびPE発症妊婦の胎盤・血漿を採取して、real-time PCRなどを用いてceRNAの発現解析を行った。

4. 研究成果

- (1) [トロホプラストのRNA-seq解析] 妊娠初期絨毛から分離した絨毛外栄養膜細胞(EVT)を用いて[対照として分離した絨毛先端部位を絨毛栄養膜細胞(CVT)とした]RNA-seq解析(mRNA、miRNA、ncRNA)を行った。EVTとCVT間で、約5000種類のmRNA、約450種類のlncRNA、約400種類のmature miRNAに有意な発現変動があることがわかった($q < 0.05$ & Fold Change > 2)。

有意に変動したncRNAのうち、lncRNAに関しては、約8割のlncRNAが抑制されていることが明らかとなった。miRNAに関しては、14染色体上のDLK1-DIO3領域のmiRNAの発現が特異的に抑制されている新知見を見出した。この領域のmiRNAはクラスターを形成しており(C14MC miRNA)、そのほとんど[クラスターを形成している54種類のmiRNA遺伝子(99種類のmature miRNAを含む)のうち47種類(85種類のmature miRNAを含む)]の発現が有意に低下していた。IPAの解析により、低下した75

種類の mature C14MC miRNA に対して miRNA-mRNA の統合解析を行った。有意に発現上昇した約 2300 種類の mRNA のうち、約 600 種類が mature C14MC miRNA の標的 mRNA 候補であることが示された。さらに、IPA パスウェイ解析から、インターフェロン・シグナル経路、VEGF シグナル経路などの経路が活性化していることが示唆された。C14MC miRNA は胎盤特異的 miRNA であり、CVT (胎盤) で高発現しているが、EVT 化に伴い、その発現が抑制される新知見は、今後、胎盤特異的 miRNA の発現調節機構や機能を解明する上で、非常に興味深い知見である (投稿準備中)。

また、RNA-seq 解析から、CVT と較べて EVT において lncRNA H19 の発現が有意に上昇し、最も高発現している lncRNA であることが明らかとなった。lncRNA H19 はインプリンティング遺伝子 (母親由来) であり、胎盤および胎児に高発現しているが、トロホプラストの EVT への分化により発現上昇する知見を得た。

(2) [ceRNA の機能解析] RNA-seq 解析から EVT において、高発現かつ有意に変動している ceRNA として lncRNA H19 に注目した。同時に lncRNA H19 は、miR-675-5p の pri-miRNA (miRNA の前駆体) でもあることから、miR-675-5p に関しても合わせて、EVT 細胞株 (HTR-8/SVneo など) を用いて機能解析を行った。EVT 株へ miR-675-5p を過剰発現させることにより、浸潤能の有意な促進を認めた。In silico 解析から、miR-675-5p の標的遺伝子候補として胎盤に高発現する転写調節因子 GATA2 を見出し、ルシフェラーゼアッセイにより標的遺伝子であることを証明した。miR-675-5p/GATA2 軸による EVT 浸潤機構における下流の細胞浸潤シグナル経路を更に解析し、GATA2 抑制により matrix metalloproteinase (MMP) が活性化され、EVT 浸潤が促進されることがわかった。また、EVT 株における miR-675-5p の発現上昇は、lncRNA H19 のポジティブフィードバックを引き起こすことが示唆された。この機能解析により、lncRNA H19 由来の miR-675-5p は、転写調節因子 GATA2 を標的として、その発現を抑制することで、その下流の MMP シグナル経路を活性化させることにより EVT の浸潤を促進するという、新しい EVT 浸潤機構を見出した (投稿準備中)。

研究協力者・小古山は、この研究成果の一端を第 14 回国際生殖免疫学会 (ISIR)、謙第 34 回日本生殖免疫学会 (2019 年 11 月 13 日 - 16 日、奈良) で報告し、高い評価を得て、ISIR young investigator award と日本生殖免疫学会賞を受賞した。

(3) [胎盤・血漿の ceRNA 解析] ceRNA による新規 PE 予知因子開発のためのコホート研究にむけて、正常妊婦および PE 発症妊婦の胎盤・血漿の採取を行った。

ゲノムから転写された RNA を網羅的に測定・解析した公開データベース FANTOM5 (<https://fantom.gsc.riken.jp/5/>) を用いて、ヒト胎盤に発現している lncRNA の発現を網羅的に解析した。その結果、約 2000 種類の lncRNA が発現していることがわかった。MALAT1、PLAC4、NEAT1、H19 が上位発現しており、約 6 割を占めていた。この in silico 解析の結果は、(1) の RNA-seq 解析結果とよい一貫性を示した。そこで、胎盤で上位発現している lncRNA に注目して、妊婦血漿解析に先立ち、PE 胎盤における ceRNA の発現解析を行った。いくつかの lncRNA (lncRNA H19 など) の発現が、正常胎盤と比較して PE 胎盤において有意に上昇していた ($p < 0.05$)。胎盤由来の lncRNA が妊娠初期の PE 予知マーカーとなり得る可能性が示唆された。

コホート研究のためのサンプル採取に関して、正常症例はコレクションとして集めることができたが、PE 症例数が少なく、症例採取を継続する必要があり、妊婦血漿を用いたコホート研究は課題として残された。

本研究は、従来にない ceRNA による側面から、トロホプラストにおける遺伝子発現制御ネットワークの解明、EVT 浸潤における役割解明、および PE の分子病態への関与に関する先駆け研究となった。ceRNA に焦点を当てた PE 予知因子探索・同定は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

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Hironori, Ogoyama Manabu, Nagayama Shiho, Suzuki Hirotada, Ohkuchi Akihideo, Matsubara Shigeki, Takizawa Toshihiro	4. 巻 17
2. 論文標題 Extravillous trophoblast invasion accelerated by WNT3A, 5A, and 10B via CD44	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1684891	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 Bian Xuming, Biswas Arijit, Huang Xianghuang, Lee Kyoung Jin, Li Thomas Kwok-To, Masuyama Hisashi, Ohkuchi Akihideo, Park Joong Shin, Saito Shigeru, Tan Kok Hian, Yamamoto Tatsuo, Dietl Angela, Grill Sonja, Verhagen-Kamerbeek Wilma D.J., Shim Jae-Yoon, Hund Martin	4. 巻 74
2. 論文標題 Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PIGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 164~172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12760	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 Ohkuchi Akihideo, Hirashima Chikako, Arai Ryoko, Takahashi Kayo, Suzuki Hirotada, Ogoyama Manabu, Nagayama Shiho, Takahashi Hironori, Baba Yosuke, Usui Rie, Shirasuna Koumei, Matsubara Shigeki	4. 巻 42
2. 論文標題 Temporary hypertension and white coat hypertension in the first trimester as risk factors for preeclampsia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 2002~2012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-019-0307-6	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 -
1. 著者名 Morisawa Hiroyuki, Hirashima Chikako, Sano Miho, Nagayama Shiho, Takahashi Hironori, Shirasuna Koumei, Ohkuchi Akihideo	4. 巻 9
2. 論文標題 Difficulty of predicting early-onset super-imposed preeclampsia in pregnant women with hemodialysis due to diabetic nephropathy by serum levels of sFlt-1, PIGF, and sEng	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 101-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-019-00435-y	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 Hirashima C, Ohmaru-Nakanishi T, Nagayama S, Takahashi K, Suzuki H, Takahashi H, Usui R, Shirasuna K, Matsubara S, Ohkuchi A	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum soluble LIGHT in the early third trimester as a novel biomarker for predicting late-onset preeclampsia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pregnancy Hypertens	6. 最初と最後の頁 174-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preghy.2018.10.004.	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 Suzuki H, Hirashima C, Nagayama S, Takahashi K, Yamamoto T, Matsubara S, Ohkuchi A	4. 巻 12
2. 論文標題 Increased serum levels of sFlt-1/PIGF ratio in preeclamptic women with onset at < 32 weeks compared with > 32 weeks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pregnancy Hypertens	6. 最初と最後の頁 96-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.preghy.2018.03.008.	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 Hirashima C, Ohkuchi A, Nagayama S, Suzuki H, Takahashi K, Ogoyama M, Takahashi H, Shirasuna K, Matsubara S	4. 巻 41
2. 論文標題 Galectin-1 as a novel risk factor for both gestational hypertension and preeclampsia, specifiially its expression at a low level in the second trimester and a high level after onset	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2017.85.	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 Suzuki H, Nagayama S, Hirashima C, Takahashi K, Takahashi H, Ogoyama M, Nagayama M, Shirasuna K, Matsubara S, Ohkuchi A	4. 巻 45
2. 論文標題 Markedly higher sFlt-1/PIGF ratio in a woman with acute fatty liver of pregnancy compared with HELLP syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 96-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13786	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 Watanabe K, Matsubara K, Nakamoto O, Ushijima J, Ohkuchi A, Koide K, Makino S, Mimura K, Morikawa M, Naruse K, Tanaka K, Nohira T, Metoki H, Kawabata I, Takeda S, Seki H, Takagi K, Yamasaki M, Ichihara A, Kimura T, Saito S	4. 巻 6
2. 論文標題 Outline of the new definition and classification of “Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)” ; a revised JSSHP statement of 2005	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hypertens Res Pregnancy	6. 最初と最後の頁 33-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.14390/jsshp.HRP2018-014	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 大口昭英	4. 巻 67
2. 論文標題 【PIHからHDPへ-妊娠高血圧症候群up to date-】妊娠初期における妊娠高血圧腎症の発症予知と予防	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 613-616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.18888/sp.0000000456	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 大口昭英	4. 巻 72
2. 論文標題 【完全マスター! 妊娠高血圧症候群-PIHからHDPへ】妊娠高血圧症候群の予防と治療: 家庭血圧測定の有 用性	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 659-663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11477/mf.1409209439 PDF(1915KB)	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 大口昭英, 平嶋周子, 鈴木寛正	4. 巻 86
2. 論文標題 【妊娠高血圧症候群-PIHからHDPへ】妊娠高血圧腎症の発症原因: sFlt-1、PlGF	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 187-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Chaw Kyi-Tha-Thu, Toshihiro Takizawa	4. 巻 84
2. 論文標題 The complex structure of the mouse placental labyrinth revealed by double immunofluorescence labeling of Slc2a1 and Gjb2	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch	6. 最初と最後の頁 108-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.84.108.	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 Kuwon Sekine, Tomohiro Matsumura, Toshihiro Takizawa, Yurika Kimura, Shiho Saito, Kyoko Shiiba, Susumu Shindo, Kimihiro Okubo, Tesuo Ikezono	4. 巻 22
2. 論文標題 Expression profiling of microRNAs in the inner ear of elderly people by real-time PCR quantification	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Audiol Neurootol	6. 最初と最後の頁 135-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000479724.	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 -

[学会発表] 計33件(うち招待講演 5件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 小古山 学、大口 昭英、高橋 宏典、松原 茂樹、瀧澤 俊広
2. 発表標題 Long non-coding RNA H19の栄養膜細胞浸潤メカニズムへの関与
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、高橋 宏典、小古山 学、大口 昭英、竹下 俊行、松原 茂樹
2. 発表標題 ヒト初期胎盤の合胞体性栄養膜細胞はmiRNAを生合成している
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aya Misawa, Yukihiro Kondo, Hiroyuki Takei, Toshihiro Takizawa
2. 発表標題 Identification and functional analysis of lncRNAs in prostate cancer bone metastasis
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小古山 学、大口 昭英、高橋 宏典、松原 茂樹、瀧澤 俊広
2. 発表標題 LncRNA H19由来のmiR-675-5pは栄養膜細胞の浸潤に関与している
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 じゅん暁、三沢 彩、羅 善順、瀧澤 俊広
2. 発表標題 LncRNA 1600012P17Rikはマウス胎盤特異的lncRNAである
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takizawa Toshihiro
2. 発表標題 Placenta-associated noncoding RNAs: microRNAs and long noncoding RNAs
3. 学会等名 第14回国際生殖免疫学会 / 第34回日本生殖免疫学会総会学術集会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ogoyama Manabu, Ohkuchi Akihide, Takahashi Hironori, Matsubara Shigeki, Takizawa Toshihiro
2. 発表標題 miR-675-5p generated from lncRNA H19 accelerates the invasive ability of extravillous trophoblasts
3. 学会等名 第14回国際生殖免疫学会/ 第35回日本生殖免疫学会総会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wang Junxiao, Misawa Aya, Luo Shan-Shun, Takizawa Toshihiro
2. 発表標題 In silico analysis of mouse placenta-derived long noncoding RNAs
3. 学会等名 第14回国際生殖免疫学会/ 第35回日本生殖免疫学会総会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 じゅん暁、三沢 彩、羅 善順、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス胎盤特異的長鎖ノンコーディングRNA 1600012P17Rikの局在解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・全国学術集会講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三沢 彩、近藤 幸尋、武井 寛、瀧澤 俊広
2. 発表標題 分子解剖学的アプローチによる癌の骨転移におけるHOXA11-ASの機能解明
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋宏典、小古山学、石田洋一、大口昭英、瀧澤俊広、松原茂樹
2. 発表標題 WNT10BによるCD44を介した絨毛外栄養膜の浸潤促進
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧澤俊広、高橋宏典、Chaw Kyi-Tha-Thu、小古山学、大口昭英、竹下俊行、松原茂樹
2. 発表標題 ヒト胎盤合体栄養膜細胞はmiRNA合成酵素のDICER1を発現している
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihiro Takizawa、Chaw Kyi-Tha-Thu、Hironori Takahashi、Manabu Ogoyama、Akihide Ohkuchi、Toshiyuki Takeshita、Shigeki Matsubara
2. 発表標題 Immunohistochemical analysis of miRNA processing molecules in the syncytiotrophoblast of the human first trimester placenta
3. 学会等名 IFPA (International Federation of Placenta Associations) 2018、第26回日本胎盤学会学術集会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋宏典、小古山学、永山志穂、大口昭英、瀧澤俊広、松原茂樹
2. 発表標題 WNT10Bによる絨毛外栄養膜の浸潤促進
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihiro Takizawa
2. 発表標題 Placenta-specific microRNAs: expression profile and functional implication
3. 学会等名 2nd Asia Pacific Reproductive Immunology Forum (Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshihiro Takizawa
2. 発表標題 Placental exosomes in pregnancy: past and present
3. 学会等名 2nd Asia Pacific Reproductive Immunology Forum (Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大口昭英
2. 発表標題 妊娠高血圧腎症の発症予知と予防: Prognosis Asiaの結果を踏まえて
3. 学会等名 第39回日本妊娠高血圧学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木寛正, 平嶋周子, 永山志穂, 小古山学, 馬場洋介, 高橋宏典, 高橋佳代, 薄井里英, 大口昭英, 松原茂樹
2. 発表標題 妊娠高血圧腎症, HELLP症候群の発症週数別sFlt-1, PIGF, 及びsFlt-1/PIGFの比較
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平嶋周子, 大口昭英, 小古山学, 坂井典子, 薄井里英, 松原茂樹
2. 発表標題 産褥期にループス腎炎と診断された早発型妊娠高血圧腎症 血清sFlt-1、PlGF値測定の有用性について
3. 学会等名 第 54 回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、Banyar T. Naing、高橋 宏典、桑田 知之、大口昭英、竹下 俊行、松原 茂樹
2. 発表標題 ヒト栄養膜細胞の絨毛外栄養膜細胞への分化においてDLK1-DIO3領域のRNA発現は低下する
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hironori Takahashi, Manabu Ogoyama, Shiho Nagayama, Yoichi Ishida, Hirotsada Suzuki, Yosuke Baba, Tomoyuki Kuwata, Rie Usui, Toshihiro Takizawa, Akihide Ohkuchi, Shigeki Matsubara
2. 発表標題 Change in microRNA expression in preeclamptic maternal blood : Sixty such microRNA detected by microarray analysis (3D-Gene chip) with global normalization
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Banyar T. Naing、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス満期胎盤においてmiR-675-3pはlncRNA H19由来細胞から傍分泌されている
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大口 昭英、鈴木 寛正、瀧澤 俊広、白砂 孔明、松原 茂樹
2. 発表標題 妊娠高血圧腎症の分子基盤（シンポジウム10「周産期・新生児医学と腎臓病」）
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kyi-Tha-Thu Chaw、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス脱落膜ナチュラルキラー細胞はI型グルコース輸送体を発現している
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小古山 学、大口 昭英、島 友子、齋藤 滋、瀧澤 俊広
2. 発表標題 妊娠初期の脱落膜NK細胞は胎盤特異的microRNAを取り込んでいる
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島田 春貴、山口 祐樹、瀧澤 敬美、高橋 宏典、大口 昭英、竹下 俊行、松原 茂樹、瀧澤 俊広
2. 発表標題 シリアルブロックフェイス走査電顕を用いたヒト満期胎盤絨毛の構造解析
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、高橋 宏典、Kyi-Tha-Thu Chaw、小古山 学、大口 昭英、竹下 俊行、松原 茂樹
2. 発表標題 DICER1はヒト満期胎盤の合胞体栄養膜細胞に発現している
3. 学会等名 第32回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石田 洋一、大口 昭英、鈴木 達也、高橋 宏典、瀧澤 俊広、松原 茂樹
2. 発表標題 卵胞期から黄体期にかけての母体末梢血NK細胞の変動
3. 学会等名 第32回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kyi-Tha-Thu Chaw、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス妊娠子宮ナチュラルキラー細胞におけるI型グルコース輸送体の組織化学的解析
3. 学会等名 第32回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小古山 学、大口 昭英、島 友子、齋藤 滋、瀧澤 俊広
2. 発表標題 妊娠初期流産における末梢血および脱落膜natural killer細胞のmicroRNA発現プロファイル解析
3. 学会等名 第32回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三沢 彩、瀧澤 俊広、折茂 英生
2. 発表標題 ヒト骨芽細胞様骨肉腫細胞におけるHOTAIRによるALPLのエピジェネティックな制御機構の解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉岡 正浩、吉田 寛、内田 英二、瀧澤 俊広
2. 発表標題 次世代シーケンサーによるヒト胆嚢癌のRNA-seq解析：miRNA-mRNA解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kyi-Tha-Thu Chaw、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス子宮ナチュラルキラー細胞に発現しているSlc2a1の組織化学的解析
3. 学会等名 第123回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 日本胎盤学会 [瀧澤 俊広 (分担執筆)]	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 448
3. 書名 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学 (担当範囲：胎盤の電顕所見)	

1. 著者名 日本胎盤学会 [瀧澤 俊広 (分担執筆)]	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 448
3. 書名 基礎と臨床の両側面からみた胎盤学 (担当範囲: 胎盤由来miRNA)	

1. 著者名 瀧澤俊広	4. 発行年 2018年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 240
3. 書名 章) 4-1 受精、妊娠、出産におけるエクソソーム [落谷孝広, 吉岡祐亮 (監修)]. 医療を変えるエクソソーム], pp 92 - 98	

1. 著者名 Toshihiro Takizawa, Akihide Ohkuchi, Shigeki Matsubara, Toshiyuki Takeshita, Shigeru Saito	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 16
3. 書名 MicroRNA. In: Preeclampsia: Basic, Genomic, and Clinical (Series Title: Comprehensive Gynecology and Obstetrics)	

〔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	大口 昭英 (Ohkuchi Akihide) (10306136)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	竹下 俊行 (Takeshita Toshiyuki) (60188175)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小古山 学 (Ogoyama Manabu)	自治医科大学・大学院・大学院生 (32202)	
研究協力者	王 じゅん暁 (Wang Junxiao)	日本医科大学・大学院・大学院生 (32666)	