

令和元年6月18日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19719

研究課題名(和文) 初期ヒト絨毛間質由来の胎児体内循環幹細胞の同定と機能解析

研究課題名(英文) Identification and analysis of circulating embryonic stem cells derived from human chorionic stroma at early stage

研究代表者

藤原 浩 (Fujiwara, Hiroshi)

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) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト発生において血液細胞や血管の発生は胎芽本体よりも早い時期から初期絨毛間質内で開始されており、胎芽期の絨毛間質由来の幹細胞が循環系を通して胎児の体内に移行し、生着している可能性がある。そこで本研究は「絨毛由来の幹細胞が胎児本体へ移行し、発生、発達過程での臓器構築に役割を果たすのみならず、成人に至った後も臓器の修復・再生に貢献している」との新しい仮説を立てた。

その結果、妊娠時に血中のlaeverin陽性細胞が増加することが観察された。また絨毛組織内に新しい血球細胞のnicheの部位が同定された。本研究の成果によって胎児体内循環幹細胞の同定と絨毛内nicheの解析が推進されることとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は絨毛由来で循環系を介して胎児に移行する幹細胞の候補としてlaeverin陽性細胞を提案している。血中でのlaeverin陽性細胞の陽性率は様々な病態との相関が示唆されており、今後新しい視点からの病態分類を提言できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Since human hematogenesis and angiogenesis in the chorionic villi occur earlier than those in the fetus, it is theoretically possible that chorion-derived stem cells move and migrate fetal tissues by circulation system. We found laeverin-positive undifferentiated cells in the umbilical cord blood. Consequently, we planned this study to prove a novel hypothesis that chorion-derived stem cells settle fetal tissues and contribute to organ regeneration as well as development throughout the total life, using laeverin as a stem cell marker.

In this project, we observed laeverin-positive cells increase during pregnancy. We also found the candidate of niche for hematogenesis in the chorion tissues. Our findings will contribute to regulation of stem cell differentiation using ES cells and iPS cells in the future.

研究分野：生殖医学

キーワード：絨毛由来幹細胞 laeverin 循環幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

ヒト発生において血液・免疫系細胞や血管の発生は胎芽本体よりも早い時期から初期絨毛間質内で開始されており、胎芽期の絨毛間質由来の幹細胞が循環系を通して胎児の体内に移行し、生着している可能性がある。しかしながらその全貌は明らかにされていなかった。

#### 2. 研究の目的

臍帯血中に本研究申請者らが遺伝子構造を決定した laeverin 蛋白を発現する未分化な細胞が見いだされた。そこで本研究は「胎児の血液循環内に絨毛間質由来の幹細胞が存在することを想定し、これらの幹細胞がその niche を絨毛内から胎児または新生児本体へ移行し、発生、発達過程での臓器構築に役割を果たすのみならず、成人に至った後も生体内に潜んで生息し、臓器の修復・再生に貢献している」との新しい仮説を立て、laeverin 発現を幹細胞の機能マーカーとして絨毛間質由来の胎児体内循環幹細胞を同定することを目指して計画した。

#### 3. 研究の方法

妊娠女性あるいは臍帯血中の laeverin 陽性細胞をフローサイトメトリー法により解析した。また妊娠初期の絨毛組織において免疫組織染色法にて laeverin 陽性細胞が存在する部位について検討した。

#### 4. 研究成果

妊娠時に血中の laeverin 陽性細胞が増加することが観察された。また絨毛組織内に新しい血球細胞の niche の部位が同定された。本研究は絨毛由来で循環系を介して胎児に移行する幹細胞の候補として laeverin 陽性細胞を提案している。血中での laeverin 陽性細胞の陽性率は様々な病態との相関が示唆されており、今後新しい視点からの病態分類を提言できる可能性がある。本研究の成果によって新規の胎児体内循環幹細胞の同定と絨毛内 niche の解析が推進されることとなり、今後は胎児/新生児内の niche の解明にも繋がると予想され、将来ヒト ES 細胞や iPS 細胞を用いた再生医学の分化誘導機構の発展に貢献する可能性を秘めていると期待できる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計20件)

Suzuki T, Kagami K, Mitani Y, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H, Twin anemia-polycythemia sequence with blood chimerism in monochorionic dizygotic opposite-sex twins. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Feb 28. doi: 10.1111/jog.13949. [Epub ahead of print] (査読有)

Fujiwara T, Nakata R, Ono M, Mieda M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara H, Time restriction of food intake during the circadian cycle is a possible regulator of reproductive function in postadolescent female rats. Curr Dev Nutr. 2018, Nov 26;3(4):nzy093. doi: 10.1093/cdn/nzy093. (査読有)

Fujiwara H, Matsumoto H, Sato Y, Horie A, Ono M, Nakamura M, Mizumoto Y, Kagami K, Fujiwara T, Hattori A, Maida Y, Daikoku T, Imakawa K, Araki Y, Factors regulating human extravillous trophoblast invasion: chemokine peptidase and CD9-integrin systems. Curr Pharm Biotechnol, 2018, doi:10.2174/1389201019666181029164906(査読有)

Nakamura M, Nakade K, Orisaka S, Iwadare J, Mizumoto Y, [Fujiwara H](#), 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, *Am J Clin Pathol*, 2018, doi: 10.1093/ajcp/aqy124 (査読有)

Kagami K, Shinmyo Y, [Ono M](#), [Kawasaki H](#), [Fujiwara H](#), Three-dimensional evaluation of murine ovarian follicles using a modified CUBIC tissue clearing method, *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16, 72 (査読有)

Kayahashi K, Mizumoto Y, Myojo S, Mitani Y, Tajima A, [Fujiwara H](#), A successful case of neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy during pregnancy for advanced uterine cervical cancer accompanied by neonatal erythroderma, *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44, 2003-2007 (査読有)

Wakae K, Nishiyama T, Kondo S, Izuka T, Que L, Chen C, Kase K, Kitamura K, Mohiuddin M, Wang Z, Ahasan MM, Nakamura M, [Fujiwara H](#), Yoshizaki T, Hosomochi K, Tajima A, Nakahara T, Kiyono T, Muramatsu M, Keratinocyte differentiation induces APOBEC3A, 3B, and mitochondrial DNA hypermutation, *Sci Rep*, 2018, 8, 9745 (査読有)

Takakura M, Matsumoto T, Nakamura M, Mizumoto Y, Myojyo S, Yamazaki R, Iwadare J, Bono Y, Orisaka S, Obata T, Iizuka T, Kagami K, Nakayama K, Hayakawa H, Sakurai F, Mizuguchi H, Urata Y, Fujiwara T, Kyo S, Sasagawa T, [Fujiwara H](#), Detection of circulating tumor cells in cervical cancer using a conditionally replicative adenovirus targeting telomerase-positive cells, *Cancer Sci*, 2018, 109, 231-240 (査読有)

Nishio T, [Fujiwara H](#), Kanno I, Immediate elimination of injured white matter tissue achieves a rapid axonal growth across the severed spinal cord in adult rats, *Neurosci Res*, 2018, 131, 19-29 (査読有)

Orisaka S, Kagami K, Mizumoto Y, Koda W, [Ono M](#), Nakamura M, [Fujiwara H](#), Successful detection of SRY gene via fine needle biopsy, A case of extragenital gestational choriocarcinoma in the kidney, *Mol Clin Oncol*, 2017, 7, 1057-1060 (査読有)

Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, Iizuka T, [Ono M](#), Terakawa J, [Daikoku T](#), [Fujiwara H](#), Dual expression of immunoreactive estrogen receptor  $\beta$  and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma, *PLoS One*, 2017, 12, e0188641 (査読有)

Matsumoto T, Mizumoto Y, Nakade K, Obata T, Matsuoka A, Myojo S, Ono M, Nakamura M, [Fujiwara H](#), 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, Mol Clin Oncol, 2017, 7, 820-824  
( 査読有 )

Kagami K, Shinmyo Y, Ono M, Kawasaki H, Fujiwara H, Three-dimensional visualization of intrauterine conceptus through the uterine wall by tissue clearing method, Sci Rep, 2017, 7, 5964( 査読有 )

Kanda T, Iizuka T, Yamazaki R, Iwadare J, Ono M, Fujiwara H, Giant fetal hydrometrocolpos associated with cloacal anomaly causing postnatal respiratory distress, J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43, 1769-1772( 査読有 )

Iizuka T, Wakae K, Nakamura M, Kitamura K, Ono M, Fujiwara H, Muramatsu M, APOBEC3G is increasingly expressed on the human uterine cervical intraepithelial neoplasia along with disease progression, Am J Reprod Immunol, 2017, 78, doi, 10.1111/aji,12703( 査読有 )

Suginami K, Sato Y, Horie A, Matsumoto H, Tani H, Mizumoto Y, Ono M, Matsuoka A, Kyo S, Araki Y, Konishi I, Fujiwara H, Platelet-derived microparticles and soluble factors differentially regulate human endometrial epithelial cell movement, Am J Reprod Immunol, 2017, 77, doi, 10.1111/aji,12641( 査読有 )

Imakawa K, Bai R, Fujiwara H, Ideta A, Aoyagi Y, Kusama K, Continuous model of conceptus implantation to the maternal endometrium, J Endocrinol, 2017, 233, 53-65( 査読有 )

Matsuoka A, Sasaki H, Sugimori C, Hirabuki S, Hoshihara T, Fujiwara H, Acquired hemophilia A manifesting as plasma transfusion-uncontrolled severe bleeding 2 weeks after chorioamnionitis-induced abortion, J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43, 763-767( 査読有 )

Bono Y, Mizumoto Y, Nakamura M, Iwadare J, Obata T, Fujiwara H, FDG-PET-positive ovarian thecoma with GLUT5 expression: Five cases, J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43, 599-603( 査読有 )

Suginami K, Sato Y, Horie A, Matsumoto H, Kyo S, Araki Y, Konishi I, Fujiwara H, Platelets are a possible regulator of human endometrial re-epithelialization during menstruation, Am J Reprod Immunol, 2017, 77, doi: 10.1111/aji.12609( 査読有 )

[ 産業財産権 ]

出願状況 ( 計 2 件 )

名称 : Laeverin を用いた PSTT ( 胎盤部トロホプラスト腫瘍 )

発明者 : 藤原 浩、荒木慶彦、服部 明

番号 : 特願 2018-045882

出願年 : 平成 30 年 3 月 13 日

国内外の別 : 国内

名称 : 子宮癌の発症、転移又は再発の予測方法

発明者：藤原 浩、中村充宏、水本泰成、松本多圭夫  
番号：特願 2018-207653  
出願年：平成 30 年 11 月 2 日  
国内外の別：国内

〔その他〕  
ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：大黒 多希子  
ローマ字氏名：Daikokju Takiko  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：学際科学実験センター  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：30767249

研究分担者氏名：服部 明  
ローマ字氏名：Hattori Akikra  
所属研究機関名：京都大学  
部局名：薬学研究科  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：50300893

研究分担者氏名：河崎 洋志  
ローマ字氏名：Kawasaki Hiroshi  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：医学系  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：50303904

研究分担者氏名：荒木 慶彦  
ローマ字氏名：Araki Yoshihiko  
所属研究機関名：順天堂大学  
部局名：医学（系）研究科（研究院）  
職名：准教授  
研究者番号（8桁）：70250933

研究分担者氏名：小野 政徳  
ローマ字氏名：Ono Masanori  
所属研究機関名：金沢大学  
部局名：附属病院  
職名：講師  
研究者番号（8桁）：70348712

研究分担者氏名：毎田 佳子  
ローマ字氏名：Maida Yoshiko  
所属研究機関名：金沢大学

部局名：保健学系

職名：教授

研究者番号（8桁）：20397219

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。