

令和 3 年 5 月 11 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22681

研究課題名(和文) 胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい疾患群の同定と解析

研究課題名(英文) Identification and analysis of a new group of diseases with a common etiology of abnormal immune response to embryonic signals

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究申請者らはこれまで胚-母体間の相互応答に関与する胚由来のシグナル分子の機能解析をおこなってきた。その過程でこれらの分子が出生後も発現しており、自己の免疫細胞からの免疫寛容を誘導している可能性が示された。そこで本研究では「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい病態」を想定し、不妊症や子宮内膜などの婦人科疾患や妊娠高血圧症候群などの周産期疾患、さらに自己免疫内分泌疾患も対象に胚シグナル分子に対する免疫細胞の反応を解析した。その結果、妊娠高血圧症候群で母体免疫細胞の反応が異なる可能性が示され、妊娠高血圧症候群の発症に胚シグナルと免疫系の関与を示唆する意義深い知見が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

免疫系の異常が関与している可能性は示唆されたもののその詳細な成因が不明な疾患が小児科、産婦人科、および内科の広い領域においても数多く存在し、これまで問題となってきた。本研究は「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい病態」の存在を想定し、全く新しい視点から疾患の分類を試みている。このプロジェクトにより新しい疾患群の全容が明らかになると、これまで治療が困難であったとされていた免疫疾患においても、その発症機序に基づいた新しい治療法の開発が可能になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have been analyzing the function of embryo-derived signaling molecules that are involved in the embryo-maternal crosstalk and hypothesized that these molecules are expressed after birth and may induce immune tolerance from self-immune cells. In this study, we analyzed the response of immune cells to embryonic signals in gynecological diseases such as infertility and endometriosis, perinatal diseases such as gestational hypertension, and autoimmune endocrine diseases, assuming a new group of diseases that have the common etiology based on an abnormal immune response to embryonic signals. As a result, we found that the response of maternal immune cells in gestational hypertension is different from that of normal pregnancy, suggesting the involvement of embryonic signals and the immune system in the development of gestational hypertension.

研究分野：産婦人科

キーワード：胚シグナル 免疫寛容 幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトの妊娠が成立・維持されるためには胚-母体間の相互応答によって母体免疫系における胚/胎児に対する免疫寛容誘導など必須とされている。本研究申請者らはこれまで胚-母体間の相互応答に関与する胚由来のシグナル分子の機能解析をおこなってきた。胚由来のシグナル分子としては以前から絨毛栄養膜細胞が産生する HCG が知られているが、本研究申請者らはあらたな候補分子として HCG の他に透明帯の分解産物や絨毛外栄養膜細胞特異的に発現する laeverin 分子を提言してきた。その過程でこれらの胚シグナル分子が出生後もある種の幹細胞に発現しており、この機能を利用して自己の免疫細胞からの免疫寛容を誘導している可能性が示された。

2. 研究の目的

上記の背景のもとに本申請者らは「胚シグナルに対して自身の免疫系が正常に反応しなければ出生後から成人に至るまで様々な臓器に横断的な疾患が発症する」と逆説的に仮説を展開して「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい病態」を想定した。そこでその新しい病態の存在を検証することを目的にして本研究を計画した。

3. 研究の方法

具体的には不妊症、子宮内膜症、子宮筋腫などの婦人科疾患や早産、妊娠高血圧症候群などの周産期疾患のみならず、糖尿病や甲状腺機能亢進症を含む自己免疫内分泌疾患などの内科疾患も対象に血液検体から免疫細胞を採取して幹細胞系列の細胞における申請者らが新しく同定した胚シグナル分子の発現様式を検討することにした。さらに胚シグナル分子の強制発現細胞株もしくはリコンビナント蛋白に対する免疫細胞の反応を解析し、各患者における免疫細胞の反応性について検討し、疾患との関連性についても分析を試みた。

4. 研究成果

その結果、妊娠高血圧症候群において母体免疫細胞の反応が異なる可能性が示された。これは妊娠高血圧症候群の発症に対する胚シグナルと免疫系の関与を示唆しており意義深い知見と考えられた。免疫系の異常が関与している可能性は示唆されたもののその詳細な成因が不明な疾患が小児科、産婦人科、および内科の広い領域においても数多く存在し、これまで問題となってきた。本研究は「胚シグナルに対する免疫応答異常を共通の病因とする新しい病態」の存在を想定し、全く新しい視点から疾患の分類を試みている。このプロジェクトにより新しい疾患群の全容が明らかになると、これまで治療が困難であったとされていた免疫疾患においても、その発症機序に基づいた新しい治療法の開発が可能になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamura M, Nakade K, Orisaka S, Iwadare J, Mizumoto Y, Fujiwara H.	4. 巻 151(3)
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Clin Pathol.	6. 最初と最後の頁 263-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajcp/aqy124	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 Mizumoto Y, Iwadare J, Nakade K, Obata T, Matsumoto T, Kagami K, Iizuka T, Matsuoka A, Ono M, Nakamura M, Fujiwara H.	4. 巻 5
2. 論文標題 A direct endoscopic approach for left-sided infrarenal para-aortic lymphadenectomy immediately after hysterectomy for endometrial cancer treatment: left dome formation (LDF).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Surg Endosc	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00464-019-07103-3	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 Sakai Y, Ono M, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakayama M, Nakade K, Shitano Y, Yamazaki R, Fujiwara H.	4. 巻 45(12)
2. 論文標題 Embryo transfer associated with hormone replacement therapy cycles using assisted reproductive technology increases placenta accreta spectrum.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2394-2399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14111	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 Iizuka T, Ono M, Masumoto S, Mitani Y, Yamazaki R, Fujiwara H.	4. 巻 45(10)
2. 論文標題 Amniotic epithelial cells damage by oxidative stress in cases of diffuse chorioamniotic hemosiderosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2095-2099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14084	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 Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol	6. 最初と最後の頁 132-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/014436152019.1606177.2019.1606177	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 Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H	4. 巻 4
2. 論文標題 The Association and Significance of p53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 20(21)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20215482	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 Hiroshi Fujiwara, Masanori Ono, Yukiyasu Sato, Kazuhiko Imakawa, Takashi Iizuka, Kyosuke Kagami, Tomoko Fujiwara, Akihito Horie, Hirohiko Tani, Akira Hattori, Takiko Daikoku, Yoshihiko Araki	4. 巻 10
2. 論文標題 Promoting Roles of Embryonic Signals in Embryo Implantation and Placentation in Cooperation with Endocrine and Immune Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci	6. 最初と最後の頁 21(5)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21051885	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 Yamazaki R, Inokuchi M, Ishikawa S, Ayabe T, Jinno H, Iizuka T, Ono M, Myojo S, Uchida S, Matsuzaki T, Tangoku A, Kita M, Sugie T, Fujiwara H	4. 巻 29
2. 論文標題 Ovarian hyperstimulation closely associated with resumption of follicular growth after chemotherapy during tamoxifen treatment in premenopausal women with breast cancer: a multicenter retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-6549-5	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 Ishijima Y, Iizuka T, Kagami K, Masumoto S, Nakade K, Mitani Y, Niida Y, Watanabe A, Yamazaki R, Ono M, Fujiwara H	4. 巻 40(1)
2. 論文標題 Prenatal diagnosis facilitated prompt enzyme replacement therapy for prenatal benign hypophosphatasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol	6. 最初と最後の頁 132-134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2019.1606177	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 Fujiwara Tomoko, Ono Masanori, Mieda Michihiro, Yoshikawa Hiroaki, Nakata Rieko, Daikoku Takiko, Sekizuka-Kagami Naomi, Maida Yoshiko, Ando Hitoshi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Adolescent Dietary Habit-induced Obstetric and Gynecologic Disease (ADHOGD) as a New Hypothesis?Possible Involvement of Clock System	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1294 ~ 1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12051294	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 Kagami Kyosuke, Ono Masanori, Iizuka Takashi, Matsumoto Takeo, Hosono Takashi, Sekizuka-Kagami Naomi, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 10
2. 論文標題 A novel third mesh-like myometrial layer connects the longitudinal and circular muscle fibers - A potential stratum to coordinate uterine contractions-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65299-0	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 Fujiwara Tomoko, Ono Masanori, Iizuka Takashi, Sekizuka-Kagami Naomi, Maida Yoshiko, Adachi Yumi, Fujiwara Hiroshi, Yoshikawa Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Breakfast Skipping in Female College Students Is a Potential and Preventable Predictor of Gynecologic Disorders at Health Service Centers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 476 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10070476	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 Ye Yunyan, Dinh Duong Tung Anh, Saito Kengo, Shinmyo Yohei, Ichikawa Yoshie, Higashide Tomomi, Kagami Kyosuke, Fujiwara Hiroshi, Sugiyama Kazuhisa, Kawasaki Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Visualization of the Retina in Intact Eyes of Mice and Ferrets Using a Tissue Clearing Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Vision Science & Technology	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.9.3.1	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 Nakamura Keigo, Kusama Kazuya, Suda Yoshihito, Fujiwara Hiroshi, Hori Masatoshi, Imakawa Kazuhiko	4. 巻 21
2. 論文標題 Emerging Role of Extracellular Vesicles in Embryo?Maternal Communication throughout Implantation Processes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5523~5523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155523	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 Nakayama Midori, Ono Masanori, Iizuka Takashi, Kagami Kyosuke, Fujiwara Tomoko, Sekizuka Kagami Naomi, Maida Yoshiko, Obata Takeshi, Yamazaki Rena, Daikoku Takiko, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy are associated with dysmenorrhea in early adulthood: A cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2292~2297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14431	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 Araki Yoshihiko, Yoshitake Hiroshi, Yamatoya Kenji, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 An overview of sex and reproductive immunity from an evolutionary/anthropological perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/25785826.2020.1831219	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 Kayahashi Kayo, Mizumoto Yasunari, Matsuoka Ayumi, Obata Takeshi, Iwadare Junpei, Nakamura Mitsuhiro, Daikoku Takiko, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Mucinous, endometrioid, and serous ovarian cancers with peritoneal dissemination are potent candidates for P-cadherin targeted therapy: a retrospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07737-w	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 Iizuka Takashi, Wakae Kousho, Ono Masanori, Suzuki Takuma, Mizumoto Yasunari, Kitamura Kouichi, Horike Shin-ichi, Muramatsu Masamichi, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Activation-induced cytidine deaminase is a possible regulator of cross-talk between oocytes and granulosa cells through GDF-9 and SCF feedback system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83529-x	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 Iizuka Takashi, Ono Masanori, Yamazaki Rena, Kagami Kyosuke, Mitani Yusuke, Sakai Seisho, Fujiwara Hiroshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Wavy Floating Greater Omentum Findings Are Useful for Differentiating the Etiology of Fetal Ascites	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 326 ~ 326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11020326	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 Hasan Nazmul, Nagata Naoto, Morishige Jun-ichi, Islam Md Tarikul, Jing Zheng, Harada Ken-ichi, Mieda Michihiro, Ono Masanori, Fujiwara Hiroshi, Daikoku Takiko, Fujiwara Tomoko, Maida Yoshiko, Ota Tsuguhito, Shimba Shigeki, Kaneko Shuichi, Fujimura Akio, Ando Hitoshi	4. 巻 49
2. 論文標題 Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant thermogenesis impairment in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101202 ~ 101202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2021.101202	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10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Fujiwara T, Nakata R, Ono M, Mieda M, Ando H, Daikoku T, Fujiwara H
2. 発表標題 Inadequate timing of daily food intake may affect reproductive function in post-adolescent female rats
3. 学会等名 17th International Conference on Nutrition and Fitness and 2nd International Conference on Gastroenterology and Digestive Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水本泰成、小野政徳、山崎玲奈、岩垂純平、松本多圭夫、松岡 歩、中出恭平、飯塚 崇、鏡 京介、榎本咲子、中山みどり、舌野靖、中村充宏、京 哲、藤原 浩
2. 発表標題 自律神経子宮枝温存広汎子宮頸部切除術後に生児を得た一例
3. 学会等名 第47回北陸産科婦人科学会総会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村学史、飯塚 崇、鏡 京介、榎本咲子、中山みどり、中出恭平、小幡武司、折坂俊介、舌野 靖、山崎玲奈、小野政徳、藤原 浩
2. 発表標題 胎児上室性三段脈から上室性頻拍に移行した症例
3. 学会等名 第47回北陸産科婦人科学会総会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤原 浩
2. 発表標題 胚着床・胎盤形成機構とその異常 最近の話題から
3. 学会等名 140回近畿産科婦人科学会総会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小幡武司、明星須晴、水本泰成、松本多圭夫、岩垂純平、小野政徳、中村充宏、藤原 浩
2. 発表標題 腹腔鏡下手術後のコンパートメント症候群発症ゼロを目指した当科での取り組み
3. 学会等名 第59回産科婦人科内視鏡学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野政徳、細野 隆、野村学史、安藤 仁、三枝理博、藤原智子、大黒多希子、 藤原 浩
2. 発表標題 S6-5 Circadian rhythms and female reproductive functions 概日リズムと女性の生殖機能
3. 学会等名 第26回日本時間生物学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎玲奈、飯塚 崇、明星須晴、小野政徳、石川聡子、井口雅史、 藤原 浩
2. 発表標題 当院における乳癌患者に対するタモキシフェンの卵巣過剰刺激作用の調査
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎玲奈、飯塚 崇、明星須晴、小野政徳、藤原 浩
2. 発表標題 性成熟期乳がん患者におけるタモキシフェンの子宮内膜へ与える作用の調査
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯塚 崇、小野政徳、榎本咲子、山崎玲奈、中山みどり、藤原 浩
2. 発表標題 びまん性絨毛膜羊膜へモジデロシスでは羊膜上皮に酸化ストレス傷害が生じている
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会学術集会 第37回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木拓馬、鏡 京介、飯塚 崇、榎本咲子、中出恭平、山崎玲奈、小野政徳、藤原 浩
2. 発表標題 双胎貧血多血症候群と血液キメラを認めた性別の異なる二卵性一絨毛膜双胎の一例
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会学術集会 第37回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	簗 俊成 (Takamura Toshinari) (00324111)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	
研究分担者	岩垂 純平 (Iwadare Junpei) (00740739)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	
研究分担者	松本 多圭夫 (Matsumoto Takeo) (30748629)	金沢大学・附属病院・特任助教 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	服部 明 (Hattori Akira) (50300893)	京都大学・薬学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	荒木 慶彦 (Araki Yoshihiko) (70250933)	順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・先任准教授 (32620)	
研究分担者	小野 政徳 (Ono Masanori) (70348712)	金沢大学・附属病院・講師 (13301)	
研究分担者	飯塚 崇 (Iizuka Takashi) (90748617)	金沢大学・医学系・助教 (13301)	
研究分担者	山本 靖彦 (Yamamoto Yasuhiko) (20313637)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関