

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09611

研究課題名（和文）DROSHAの胎盤における従来にないウイルス防御機構を含む新規機能解明と治療戦略

研究課題名（英文）Elucidation of the novel function of trophoblast DROSHA as a novel therapeutic strategy for preventing congenital viral infection

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） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：この研究により、胎盤栄養膜細胞DROSHAは、胎盤特異的miRNAの生合成酵素としての機能を有しているだけでなく、一本鎖プラス鎖RNAウイルス感染（風疹など）に対して、DROSHAが核内より細胞質に移動し、哺乳類が持つ主要なウイルス感染防御機構（RNA干渉、インターフェロン）には属さない、真核生物が本来有している抗ウイルス作用（DROSHAによるウイルス クランプ）を発揮すること、ウイルス感染を抑制する胎盤特異的miRNA-オートファジー機構におけるVTRNA1-1へのデコイ作用を示唆する結果を得た。胎盤栄養膜細胞DROSHAの新しい胎盤ウイルス感染防御機構の一端を明らかにすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究により、胎盤栄養膜細胞のDROSHAが、miRNA生合成酵素として働いているだけでなく、胎盤ウイルス感染防御機構の一躍を担っていることを明らかにしたことは、産科婦人科学・周産期医学におけるウイルス感染予防・治療戦略の先駆け研究の役割を果たしたと考えられる。

胎盤栄養膜細胞DROSHA自身による一本鎖プラス鎖RNAウイルス感染防御機構は、先天性風疹症候群を引き起こす風疹ウイルスだけでなく、他の一本鎖プラス鎖RNAウイルス（デング熱ウイルス、C型肝炎ウイルスなど）に共通するウイルス感染防御機構であり、産科・周産期医療のウイルス感染予防・治療戦略に貢献することが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We performed fCLIP-seq of terminal chorionic villi from full-term placenta to investigate DROSHA-binding RNAs. In villous trophoblasts, DROSHA initiated miRNA biogenesis by cleaving pri-miRNA hairpins as canonical substrates, thereby generating antiviral C19MC miRNAs. fCLIP-seq also demonstrated DROSHA-binding RNAs other than miRNAs, providing insight into their functions in RNA metabolism. In vivo immunohistochemical analysis revealed that in villous trophoblasts, DROSHA was abundant in the cytoplasm. In vitro, DROSHA translocated to the cytoplasm in response to Sindbis virus (SINV) infection of BeWo trophoblasts and clamped SINV genomic RNA. Our results suggest that in villous trophoblasts, DROSHA mediates recognition of viral RNA and contributes to antiviral defense, thereby supplementing the antiviral IFN and C19MC miRNA systems. Our findings provide insight into the antiviral function of DROSHA in villous trophoblasts in the human placenta.

研究分野：産婦人科学、解剖学

キーワード：産科学 胎盤 ウイルス感染 DROSHA

1. 研究開始当初の背景

microRNA (miRNA) は低分子ノンコーディング RNA (約 22 塩基) であり、胎盤の生理機能 (胎盤発達) や疾患 (妊娠高血圧腎症など) の分子病態に関与している¹⁻³。胎盤絨毛の表面を覆う栄養膜細胞 (外層の合胞体栄養膜細胞と内層の細胞性栄養膜細胞) は、少なくとも約 800 種の miRNA を発現しており、胎盤特異的 miRNA (*miR-517-3p* など) を産生している⁴。

miRNA 生合成の鍵を握る DROSHA は、核内に局在しており、ゲノムから転写された長い miRNA 前駆体 (pri-miRNA; 約 1000 塩基) を切断し、約 70 塩基から成るヘアピン型前駆体 (pre-miRNA) を生成する RNase III ファミリーに属する酵素である。しかし、DROSHA が miRNA 生合成酵素として働いている (古典的機能) だけでなく、それ以外の非古典的機能として RNA 代謝 (mRNA の不安定化など) に関与することが報告されている⁵。しかし、胎盤栄養膜細胞の DROSHA における miRNA 生合成以外の機能に関しては不明のままであった。そこで、栄養膜細胞 DROSHA の新しい機能を解明し、臨床応用につなげる基盤研究を展開したいと着想に至り、この研究を申請した。

2. 研究の目的

この研究は、胎盤栄養膜細胞 DROSHA の新しい機能解明を目指す基盤研究であり、特に周産期ウイルス感染症に関連した新しいウイルス感染防御機構を解明し、さらに、DROSHA に捕捉された胎盤由来ノンコーディング RNA (ncRNA)、コーディング RNA (cRNA) の同定と役割、異常妊娠における DROSHA の動態を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

(1) ヒト胎盤における DROSHA の局在解析

倫理委員会の承認を得てヒト初期・満期胎盤を採取し、抗 DROSHA 抗体で免疫染色し、その局在を蛍光顕微鏡で解析した。

(2) fCLIP-seq (formaldehyde crosslinking, immunoprecipitation, and sequencing) 解析

胎盤絨毛先端部位 (終末絨毛) を用いた抗 DROSHA 抗体による fCLIP-seq 解析⁶を行い、胎盤栄養膜細胞の DROSHA に結合している RNA を解析した。

(3) シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞 (風疹ウイルス感染モデル) における DROSHA in vitro 解析 [組織化学解析]

栄養膜モデル細胞株 (BeWo) に、風疹ウイルス (一本鎖プラス鎖 RNA ウイルス) のモデルとして GFP 融合シンドビスウイルス (GFP-SINV) を用いて、感染多重度 (MOI) 決定後、感染させ、免疫組織化学・共焦点顕微鏡を用いて DROSHA の核 細胞質移行を解析した。

[DROSHA 結合 RNA 解析]

シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞の DROSHA が捕捉する RNA を fCLIP-qPCR (quantitative polymerase chain reaction) 解析した。また、報告されている胎盤ウイルス感染防御機能の解析として TLR、type I and III IFNs、miRNA、オートファジー関連遺伝子⁷⁻¹⁰ などの発現変動を qPCR 解析した。

(4) 栄養膜細胞に発現している DROSHA のバリエーション解析

DROSHA のスプライス バリエーションには、N 末端にある exon 6 と exon 7 の両方とも、またはいずれか一方を欠損するバリエーションが核内より細胞質への移行シグナルとして関与すると報告されている^{11,12}。栄養膜細胞株 BeWo およびヒト胎盤より分離・初代培養した栄養膜細胞における DROSHA スプライス バリエーションを qPCR 解析した。

(5) 異常妊娠胎盤、風疹感染胎盤における栄養膜細胞 DROSHA の動態と疾患における役割解明 (in vivo 解析)

異常妊娠胎盤 (妊娠高血圧腎症など) を採取し、栄養膜細胞 DROSHA の発現と結合している RNA の発現変動解析。また、研究期間内に風疹感染胎盤症例の収集に努め、入手した場合、同様に fCLIP にて解析する。

4. 研究成果¹³

(1) ヒト胎盤における DROSHA の局在解析

免疫組織化学解析から、DROSHA は、母体血に接している胎盤絨毛表面を覆う 2 層の栄養膜細胞 (外層の合胞体栄養膜細胞、および内層の細胞性栄養膜細胞) の核内に局在しているだけでなく、細胞質に豊富に局在していることを明らかにした (図 1)。

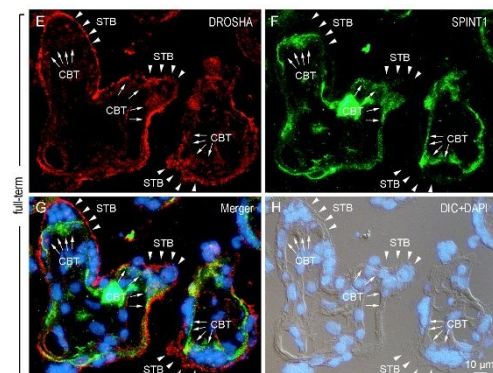


図 1 ヒト満期胎盤 DROSHA の局在。DROSHA (赤)、SPINT1 (緑)、核 (DAPI)、STB (合胞体栄養膜細胞)、CBT (細胞性栄養膜細胞)。

栄養膜細胞 DROSHA は、初期胎盤と比較して満期胎盤において、直接母体血に接している合体栄養膜細胞の頂上側の細胞質に、より豊富に局在していた(図 1)。

(2) fCLIP-seq 解析

胎盤絨毛の先端部位(終末絨毛)を用いた DROSHA-fCLIP 解析から、DROSHA が pre-miRNA(ヘアピン構造の 70 塩基程度の間前駆体)、特に胎盤特異的に発現している pre-miRNA を生成しており、DROSHA の古典的機能(miRNA 生合成機能)を実証した(表 1)。その中には、抗ウイルス作用が報告されている胎盤特異的 miRNA(*MIR1323* など)⁷ が含まれていた。

また、DROSHA fCLIP 解析より、pri-miRNA 以外の DROSHA が結合する(捕捉する)RNA(mRNA、lncRNA、snoRNA、miscRNA など)を見出した。その中には、snoRNA *SNORD100*、miscRNA *VTRNA1-1*、胎盤特異的 mRNA *GDF15*、胎盤特異的 lncRNA *PLAC4* 等が含まれていた。*SNORD100* は DROSHA に非依存的に miRNA 様低分子 RNA を産生し、遺伝子抑制機能を有していると報告されているが¹⁴、BeWo 細胞の fCLIP-qPCR 解析からも、DROSHA が *SNORD100* を補足することを実証した。

The top 20 most abundant RNAs detected by DROSHA fCLIP-seq using the human full-term placenta.

Gene ID	Gene Name	Chr	RNA Type	Total length (nucleotide)	Total read count-difference (DR0SHA - cont)	Log ₂ (DR0SHA/cont)	
1	ENSG00000221500	SNORD100	6	snoRNA	76	15575.6	1.06
2	ENSG00000207980	MIR23A	19	miRNA	73	14707.8	6.19
3	ENSG00000207808	MIR27A	19	miRNA	78	14675.5	5.76
4	ENSG00000284099	MIR1164	17	miRNA	75	11543.9	1.07
5	ENSG00000215417	MIR129G	13	lncRNA/miRNA	3492	9886.0	1.07
6	ENSG00000292705	MIR5241	13	miRNA	78	9866.1	1.07
7	ENSG00000269959	SPAG16P-AS	19	lncRNA	3962	9124.2	1.12
8	ENSG00000284538	MIR5242	X	miRNA	75	8623.1	1.16
9	ENSG00000283638	MIR1064HG	X	lncRNA/miRNA	3863	8519.0	1.14
10	ENSG00000199890	VTRNA1-1	5	miscRNA	99	8383.5	5.71
11	ENSG00000280808	MIR125A	19	miRNA	86	7381.8	1.27
12	ENSG00000274012	RN7SL2	14	miscRNA	290	6423.1	1.36
13	ENSG00000191153	MIR5903	8	miRNA	70	6107.6	1.21
14	ENSG00000221017	MIR1323	19	miRNA	73	5778.3	1.76
15	ENSG00000276168	RN7SL1	14	miscRNA	299	5455.8	1.45
16	ENSG00000262111	VTRNA1-2	5	miscRNA	89	5147.6	3.71
17	ENSG00000294866	KIF11	14	protein coding	4393	3301.8	1.07
18	ENSG00000186594	MIR22HG	17	lncRNA/miRNA	2986	3142.0	1.38
19	ENSG00000283824	MIR22	17	miRNA	85	3110.3	1.27
20	ENSG00000198786	MT-ND5	MT	protein coding	1812	2676.4	2.08

表 1 DROSHA fCLIP-seq 解析.

胎盤栄養膜細胞 DROSHA に捕捉された RNA(上位 20)。

(3) シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞(風疹ウイルス感染モデル)における DROSHA in vitro 解析

[組織化学解析]

GFP 融合シンドビスウイルス感染栄養膜細胞株 BeWo の免疫組織化学・共焦点顕微鏡解析により、シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞(GFP 陽性 BeWo 細胞)の DROSHA は、核内だけでなく、細胞質に移行することを可視化した(図 2)。

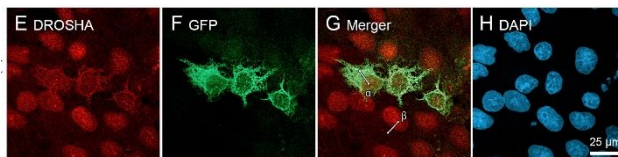


図 2 シンドビスウイルス感染による BeWo 細胞 DROSHA の核→細胞質移行. DROSHA(赤), GFP 陽性ウイルス感染細胞(緑), 核(DAPI)。

[DROSHA 結合 RNA 解析]

シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞の fCLIP-qPCR 解析から、DROSHA にシンドビスウイルスが結合することを実証した。免疫組織化学・共焦点顕微鏡解析の結果を合わせて考察すると、栄養膜細胞 DROSHA が一本鎖プラス鎖 RNA ウイルス感染(風疹など)により、核内より細胞質に移行し、ウイルスに結合し抗ウイルス作用(ウイルス クランプによるウイルス複製抑制)¹⁵を発揮することを示唆する所見である。シンドビスウイルス感染 BeWo 細胞の qPCR 解析から、胎盤のウイルス感染防御機能として報告されている type III IFN 遺伝子の発現上昇を認めたと、type I IFN 遺伝子の上昇は認められなかった。

シンドビスウイルス感染後、オートファジーリボレギュレーターである *VTRNA1-1*¹⁶への DROSHA 結合が有意に上昇し、反対に、細胞内の *VTRNA1-1* が有意に減少することを明らかにした。胎盤のウイルス感染において、胎盤絨毛の表面を覆っている栄養膜細胞のウイルス感染防御機構として、オートファジーが重要な役割を担っている⁷。*VTRNA1-1* はオートファジー誘導タンパク質 p62 に結合し、p62 のオリゴマー形成を阻害し、オートファジーを抑制している¹⁶。BeWo の fCLIP-qPCR 解析結果から、栄養膜細胞の DROSHA が *VTRNA1-1* を捕捉し p62 のデコイ役を果たすことにより p62 のオリゴマー形成が促進され、オートファジーを活性化し、抗ウイルス作用を果たすことが示唆された。

また、BeWo 細胞から生合成・分泌される胎盤特異的 miRNA が、従来は細胞外小胞、特にエクソソームを介して分泌されると考えられていた。我々は、BeWo 細胞より新たな非小胞性の細胞外輸送体(細胞外ナノ粒子)である exomere¹⁷の分離・同定に成功した¹⁸。さらに、生理活性を有する胎盤特異的 miRNA(抗ウイルス作用を有する *miR-517a-3p* を含む)が、exomere にはエクソソーム以上に多く含まれていることを明らかにした¹⁸。

(4) 栄養膜細胞に発現している DROSHA のバリエーション解析

胎盤栄養膜細胞株 BeWo に発現している DROSHA のスプライス バリエーション(exon 6 と exon 7)解析から、核内から細胞質への移行シグナルに関与する exon 6 と exon 7 の両方とも、またはいずれか一方を欠損するバリエーションが約 4 割を占めていた。さらに、ヒト胎盤より分離・初代培養した栄養膜細胞における欠損バリエーションを解析してみると、同じように約 4 割の欠損バリエーションを認めた。このことは、栄養膜細胞 DROSHA が核→細胞質移行能を有していることを示唆しており、前述のシンドビスウイルス感染 BeWo 細胞において、DROSHA の細胞質への移行所見とよい一致を示した。

- (5) 異常妊娠胎盤、風疹感染胎盤における栄養膜細胞 DROSHA の動態と疾患における役割解明 (in vivo 解析)
課題として残された。

この研究により、胎盤栄養膜細胞 DROSHA は、胎盤特異的 miRNA の生合成酵素としての古典的機能を有しているだけでなく、一本鎖プラス鎖 RNA ウイルス感染(風疹など)に対して、DROSHA が核内より細胞質に移動し、哺乳類が持つ主要なウイルス感染防御機構(RNA 干渉、インターフェロン)には属さない、真核生物が本来有している抗ウイルス作用(DROSHA によるウイルス クランプ)の発揮すること、ウイルス感染を抑制する胎盤特異的 miRNA-オートファジー機構における p62 オリゴマー形成のための *VTRNA1-1* へのデコイ作用を示唆する結果を得た。胎盤栄養膜細胞 DROSHA の非古典的機能として、新しい胎盤ウイルス感染防御機構の一端を明らかにすることができた。

< 引用文献 >

1. Ogoyama M, Ohkuchi A, Takahashi H, Zhao D, Matsubara S, Takizawa T. LncRNA H19-Derived miR-675-5p Accelerates the Invasion of Extravillous Trophoblast Cells by Inhibiting GATA2 and Subsequently Activating Matrix Metalloproteinases. *Int J Mol Sci.* Jan 27 2021;22(3)doi:10.3390/ijms22031237
2. Ogoyama M, Takahashi H, Suzuki H, Ohkuchi A, Fujiwara H, Takizawa T. Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Cells.* Aug 5 2022;11(15)doi:10.3390/cells11152428
3. Naing BT, Takizawa T, Sakurai T, Kyi-Tha-Thu C. Possible transfer of lncRNA H19-derived miRNA miR-675-3p to adjacent H19-non-expressing trophoblast cells in near-term mouse placenta. *Histochem Cell Biol.* Apr 2023;159(4):363-375. doi:10.1007/s00418-022-02169-y
4. Zhou X, Li Q, Xu J, et al. The aberrantly expressed miR-193b-3p contributes to preeclampsia through regulating transforming growth factor- β signaling. *Sci Rep.* Jan 29 2016;6:19910. doi:10.1038/srep19910
5. Pong SK, Gullerova M. Noncanonical functions of microRNA pathway enzymes - Drosha, DGCR8, Dicer and Ago proteins. *FEBS Lett.* Sep 2018;592(17):2973-2986. doi:10.1002/1873-3468.13196
6. Kim B, Jeong K, Kim VN. Genome-wide Mapping of DROSHA Cleavage Sites on Primary MicroRNAs and Noncanonical Substrates. *Mol Cell.* Apr 20 2017;66(2):258-269.e5. doi:10.1016/j.molcel.2017.03.013
7. Delorme-Axford E, Donker RB, Mouillet JF, et al. Human placental trophoblasts confer viral resistance to recipient cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jul 16 2013;110(29):12048-53. doi:10.1073/pnas.1304718110
8. Bayer A, Lennemann NJ, Ouyang Y, et al. Type III Interferons Produced by Human Placental Trophoblasts Confer Protection against Zika Virus Infection. *Cell Host Microbe.* May 11 2016;19(5):705-12. doi:10.1016/j.chom.2016.03.008
9. Ding J, Maxwell A, Adzibolusu N, et al. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol Rev.* Jul 2022;308(1):9-24. doi:10.1111/imr.13077
10. Motomura K, Morita H, Okada N, et al. Comprehensive Analysis of the Expression and Functions of Pattern Recognition Receptors in Differentiated Cytotrophoblasts Derived from Term Human Placentas. *J Immunol.* May 15 2023;210(10):1552-1563. doi:10.4049/jimmunol.2300008
11. Dai L, Chen K, Youngren B, et al. Cytoplasmic Drosha activity generated by alternative splicing. *Nucleic Acids Res.* Dec 1 2016;44(21):10454-10466. doi:10.1093/nar/gkw668
12. Link S, Grund SE, Diederichs S. Alternative splicing affects the subcellular localization of Drosha. *Nucleic Acids Res.* Jun 20 2016;44(11):5330-43. doi:10.1093/nar/gkw400
13. Noguchi S, Ohkura S, Negishi Y, et al. Cytoplasmic and nuclear DROSHA in human villous trophoblasts. *J Reprod Immunol.* Mar 2024;162:104189. doi:10.1016/j.jri.2023.104189
14. Brameier M, Herwig A, Reinhardt R, Walter L, Gruber J. Human box C/D snoRNAs with miRNA like functions: expanding the range of regulatory RNAs. *Nucleic Acids Res.* Jan 2011;39(2):675-86. doi:10.1093/nar/gkq776
15. Aguado LC, Schmid S, May J, et al. RNase III nucleases from diverse kingdoms serve as antiviral effectors. *Nature.* Jul 6 2017;547(7661):114-117. doi:10.1038/nature22990
16. Horos R, Büscher M, Kleinendorst R, et al. The Small Non-coding Vault RNA1-1 Acts as a Riboregulator of Autophagy. *Cell.* Feb 21 2019;176(5):1054-1067.e12. doi:10.1016/j.cell.2019.01.030

17. Zhang H, Freitas D, Kim HS, et al. Identification of distinct nanoparticles and subsets of extracellular vesicles by asymmetric flow field-flow fractionation. *Nat Cell Biol.* Mar 2018;20(3):332-343. doi:10.1038/s41556-018-0040-4
18. Noguchi S, Tozawa S, Sakurai T, et al. BeWo exosomes are enriched for bioactive extracellular placenta-specific C19MC miRNAs. *J Reprod Immunol.* Feb 2024;161:104187. doi:10.1016/j.jri.2023.104187

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Noguchi Syunya, Ohkura Sadayuki, Negishi Yasuyuki, Tozawa Shohei, Takizawa Takami, Morita Rimpei, Takahashi Hironori, Ohkuchi Akihide, Takizawa Toshihiro	4. 巻 162
2. 論文標題 Cytoplasmic and nuclear DROSHA in human villous trophoblasts	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 104189 ~ 104189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2023.104189	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 Noguchi Syunya, Tozawa Shohei, Sakurai Takanobu, Ohkuchi Akihide, Takahashi Hironori, Fujiwara Hiroyuki, Takizawa Toshihiro	4. 巻 161
2. 論文標題 BeWo exomeres are enriched for bioactive extracellular placenta-specific C19MC miRNAs	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 104187 ~ 104187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2023.104187	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 瀧澤 俊広、野口 隼矢、瀧澤 敬美	4. 巻 19
2. 論文標題 ノンコーディングRNA：生体内発現解析のための形態学的アプローチ	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nihon Ika Daigaku Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 90 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/manms.19.90	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 Naing Banyar Than, Takizawa Takami, Sakurai Takanobu, Kyi-Tha-Thu Chaw, Takizawa Toshihiro	4. 巻 159
2. 論文標題 Possible transfer of lncRNA H19-derived miRNA miR-675-3p to adjacent H19-non-expressing trophoblast cells in near-term mouse placenta	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 363 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-022-02169-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 Ogoyama Manabu, Takahashi Hironori, Suzuki Hirotada, Ohkuchi Akihide, Fujiwara Hiroyuki, Takizawa Toshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Non-Coding RNAs and Prediction of Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2428 ~ 2428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11152428	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 Wang Junxiao, Noguchi Syunya, Takizawa Takami, Negishi Yasuyuki, Morita Rimpei, Luo Shan-Shun, Takizawa Toshihiro	4. 巻 158
2. 論文標題 Placenta-specific lncRNA 1600012P17Rik is expressed in spongiotrophoblast and glycogen trophoblast cells of mouse placenta	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 65 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-022-02109-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 大口 昭英、瀧澤 俊広	4. 巻 52
2. 論文標題 特集 周産期のステロイド 臨床編:産科 妊娠高血圧症候群:発症予知-17 -dehydrogenase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 55 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/peri.0000000012	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 Ogoyama Manabu, Ohkuchi Akihide, Takahashi Hironori, Zhao Dongwei, Matsubara Shigeki, Takizawa Toshihiro	4. 巻 22
2. 論文標題 LncRNA H19-Derived miR-675-5p Accelerates the Invasion of Extravillous Trophoblast Cells by Inhibiting GATA2 and Subsequently Activating Matrix Metalloproteinases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1237 ~ 1237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031237	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 -

[学会発表] 計28件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Syunya Noguchi, Shohei Tozawa, Takanobu Sakurai, Akihide Ohkuchi, Hironori Takahashi, Hiroyuki Fujiwara, Toshihiro Takizawa
2. 発表標題 Trophoblast cell line BeWo cell-derived nanoparticles contain a large amount of placenta-specific microRNAs and modify the gene expression of recipient immune cells (T lymphocyte cell line Jurkat cells).
3. 学会等名 1st Asian Congress for Reproductive Immunology (ACRI 2023) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口 隼矢、斗澤 昇平、高橋 宏典、大口 昭英、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞から分泌されるナノ粒子由来胎盤特異的miRNAは免疫細胞に取り込まれる
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、野口 隼矢、大倉 定之、根岸 靖幸、森田 林平、大口 昭英、高橋 宏典
2. 発表標題 胎盤絨毛栄養膜細胞のmiRNA生合成酵素DROSHAに結合するRNA : fCLIP解析
3. 学会等名 第31回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口 隼矢、大倉 定之、根岸 靖幸、森田 林平、大口 昭英、高橋 宏典、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞株BeWoを用いたウイルス感染における栄養膜細胞DROSHAの動態解析
3. 学会等名 第31回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口 隼矢、斗澤 昇平、櫻井 孝信、大口 昭英、高橋 宏典、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 非小胞型細胞外ナノ粒子は胎盤母体間コミュニケーションの新たな鍵となる輸送体である：BeWoを用いたモデル解析
3. 学会等名 第31回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野口 隼矢、斗澤 昇平、櫻井 孝信、添田 聡、高橋 宏典、大口 昭英、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 ヒト胎盤絨毛栄養膜細胞から分泌される細胞外ナノ粒子と細胞外小胞の分子解剖学的解析
3. 学会等名 第129回日本解剖学会全国学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 斗澤 昇平、野口 隼矢、櫻井 孝信、大口 昭英、高橋 宏典、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞から分泌されるナノ粒子の同定：BeWo細胞を用いた解析
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧澤 俊広
2. 発表標題 Fast Redを用いた組織化学における蛍光顕微鏡解析の有用性について
3. 学会等名 第90回日本医科大学医学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、野口 隼矢、小管 拓治、Wang Junxiao、櫻井 孝信、瀧澤 敬美、羅 善順
2. 発表標題 酵素組織化学、免疫組織化学、in situ hybridization:生殖器研究における組織化学
3. 学会等名 第63回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斗澤 昇平、野口 隼矢、櫻井 孝信、大口 昭英、高橋 宏典、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞株BeWo細胞から分泌されるナノ粒子の特徴付け
3. 学会等名 第37回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口 隼矢、櫻井 孝信、近藤 幸尋、瀧澤 俊広
2. 発表標題 前立腺癌細胞から分泌されるナノ粒子の同定と特徴付け：PC-3 細胞を用いた解析
3. 学会等名 第37回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口 隼矢、Wang Junxiao、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は近傍遺伝子Pappa2の発現に影響を与える
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会・第40回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 斗澤 昇平、野口 隼矢、櫻井 孝信、高橋 宏典、大口 昭英、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞株BeWo細胞から分泌されるエクソソームとナノ粒子の比較解析
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会・第40回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 あい、野口 隼矢、武井 寛幸、瀧澤 俊広
2. 発表標題 胎盤特異的microRNAは乳癌細胞株MCF-7のHMGB3を抑制する
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会・第40回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口 隼矢、斗澤 昇平、櫻井 孝信、高橋 宏典、大口 昭英、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞株 (BeWo) 由来細胞外粒子の解析
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023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 絨毛外栄養膜細胞に高発現しているmiR-675-5pは転写調節因子GATA2の抑制を介してMMP13/MMP14の発現を上昇させ細胞浸潤を促進する
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshihiro Takizawa、Manabu Ogoyama、Hironori Takahashi、Akihide Ohkuchi
2. 発表標題 Non-coding RNAs in extravillous trophoblast cells. (Symposium 4: Prediction & Prevention of PE)
3. 学会等名 The 22nd World Congress of International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, ISSHP 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 瀧澤 俊広、小古山 学、高橋 宏典、大口 昭英
2. 発表標題 胎盤絨毛栄養膜細胞miRNA生合成酵素DROSHAの局在
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口 隼矢、瀧澤 俊広
2. 発表標題 栄養膜細胞株BeWoにおけるDROSHAスプライシングバリエントの発現解析
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 櫻井 孝信、菅 潮里、島田 春貴、高橋 宏典、大口 昭英、瀧澤 俊広
2. 発表標題 ヒト満期胎盤絨毛における細胞性栄養膜細胞層の3次元構造解析
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野口 隼矢、斗澤 昇平、櫻井 孝信、大口 昭英、高橋 宏典、藤原 寛行、瀧澤 俊広
2. 発表標題 胎盤栄養膜細胞株 BeWo 由来ナノ粒子の形態・構成蛋白質解析 WEB開催（オンデマンド配信）
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022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 胎盤絨毛栄養膜細胞のmiRNA生合成酵素DROSHAは従来にない遺伝子発現を調節する機能を有している
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020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 Long non-coding RNA H19由来のmiR-675-5pは転写調節因子GATA2を介して絨毛外栄養膜細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小古山 学、王 じゅん暁、趙 東威、高橋 宏典、松原 茂樹、大口 昭英、瀧澤 俊広
2. 発表標題 ヒト胎盤高発現lncRNAの妊娠高血圧腎症胎盤における発現解析
3. 学会等名 第28回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 じゅん暁、三沢 彩、瀧澤 敬美、羅 善順、瀧澤 俊広
2. 発表標題 マウス胎盤に発現している lncRNA 1600012P17Rikの組織化学解析
3. 学会等名 第28回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2020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 miR-675-5pは複数のmatrix metalloproteinaseの発現を上昇させ絨毛外栄養膜細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 第35回日本生殖免疫学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口 隼矢、瀧澤 俊広
2. 発表標題 合胞体化に伴う栄養膜細胞株BeWoにおけるDROSHAの発現解析
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 マウス胎盤特異的 lncRNA 1600012P17Rik の組織化学解析
2. 発表標題 王 じゅん暁、野口 隼矢、瀧澤 敬美、三沢 彩、羅 善順、瀧澤 俊広
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会
4. 発表年 2021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	大口 昭英 (Ohkuchi Akihide) (10306136)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	高橋 宏典 (Takahashi Hironori) (80544303)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	
研究分担者	大倉 定之 (Ohkura Sadayuki) (10731036)	日本医科大学・医学部・助教 (32666)	
研究分担者	根岸 靖幸 (Negishi Yasuyuki) (50644580)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

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
---------	---------