
胎盤発生学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. ヒト着床の *in vitro* 再現とその制御機構の解明

ヒト胚の着床には、胎盤のもととなる栄養膜細胞と子宮内膜細胞の相互作用が重要だと考えられています。しかし、この相互作用にどのような分子が関わっているのかについてはほとんど分っていません。私たちは、ヒト栄養膜細胞幹細胞（TS 細胞）を培養する技術を開発し、この細胞が着床期の栄養膜細胞と似た性質を持つことを報告してきました（**Cell Stem Cell 2018**）。また、ヒトの子宮内膜細胞から単離した細胞を用いて、生体の子宮内膜組織を模倣したオルガノイドの開発を進めています。本研究では、ヒト TS 細胞と子宮内膜オルガノイドの共培養系を確立することで、ヒト胚着床の謎に迫ります。

II. 妊娠合併症の治療法の開発

胎盤の異常は、妊娠高血圧腎症や胎児発育不全など、さまざまな妊娠合併症の原因になりうると考えられています。しかし、そもそもなぜ胎盤が異常となるのか、そして胎盤の異常がどのような仕組みで妊娠合併症を誘発するのかについてはあまり良く分かっていません。私たちは、妊娠合併症を発症した胎盤から TS 細胞を作り出し、試験管内で病態を再現する研究を行ってきました（**PNAS 2019**）。本研究では、この疾患 TS 細胞の培養技術を活用し、妊娠合併症の新たな治療法の開発を目指します。

III. 胎盤進化の分子機構の理解

哺乳類は 1 億年以上前に胎盤を獲得したことで、さまざまな環境に適応し、勢力を拡大することに成功しました。胎盤は哺乳類の臓器のなかで進化的に最も新しいものの一つで、その形態や遺伝子発現は多様です。例えば、私たちはヒトとマウスの胎盤のエピゲノムを比較し、遺伝子の発現調節機構に大きな違いが見られることを報告してきました（**AJHG 2016, PLoS Genet 2014**）。本研究では、さまざま動物種から TS 細胞を樹立し、その性質や遺伝子機能を比較することで、胎盤の多様化をもたらした仕組みを分子レベルで明らかにします。

【教職員および大学院学生】

教授 岡江 寛明
助 教 大池 輝
ポスドク 関谷 麻杜

【メールアドレス】

okae@kumamoto-u.ac.jp

【研究プロジェクト】

研究の統括
I, III
I, II

【連絡先】 電話：096-373-6313

【ホームページ】 https://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/trophoblast_research/

【特殊技術・特殊装置】

- ヒト胎盤幹細胞の培養
- 子宮内膜オルガノイドの培養
- ヒト iPS 細胞の培養
- 次世代シーケンサーのデータ解析
- ライブセルイメージング

【英文総説】

1. **Okae H***, Arima T.
DNA methylation dynamics during early human development.
J Mamm Ova Res. 323:2 (2016)

【英文原著】

2. Kuna M, Dhakal P, Iqbal K, Dominguez EM, Kent LN, Muto M, Moreno-Irusta A, Kozai K, Varberg KM, **Okae H**, Arima T, Sucov HM, Soares MJ*.
CITED2 is a conserved regulator of the uterine-placental interface.
Proc Natl Acad Sci USA. 120(3):e2213622120 (2023)
3. Kobayashi EH, Shibata S, Oike A, Kobayashi N, Hamada H, **Okae H**, Arima T*. Genomic imprinting in human placentation.
Reprod Med Biol. 21(1):e12490 (2022)
4. Jeyarajah MJ, Jaju Bhattad G, Kelly RD, Baines KJ, Jaremek A, Yang FP, **Okae H**, Arima T, Dumeaux V, Renaud SJ*.
The multifaceted role of GCM1 during trophoblast differentiation in the human placenta.
Proc Natl Acad Sci USA. 119(49):e22030711119 (2022)
5. Kobayashi N, **Okae H***, Hiura H, Kubota N, Kobayashi EH, Shibata S, Oike A, Hori T, Kikutake C, Hamada H, Kaji H, Suyama M, Bortolin-Cavaillé ML, Cavaillé J, Arima T*.
The microRNA cluster C19MC confers differentiation potential into trophoblast lineages upon human pluripotent stem cells.
Nat Commun. 13(1):3071 (2022)
6. Hada M, Miura H, Tanigawa A, Matoba S, Inoue K, Ogonuki N, Hirose M, Watanabe N, Nakato R, Fujiki K, Hasegawa A, Sakashita A, **Okae H**, Miura K, Shikata D, Arima T, Shirahige K, Hiratani I, Ogura A*.
Highly rigid H3.1/H3.2-H3K9me3 domains set a barrier for cell fate reprogramming in trophoblast stem cells.
Genes Dev. 36(1-2):84-102 (2022)
7. Takahashi S, **Okae H***, Kobayashi N, Kitamura A, Kumada K, Yaegashi N, Arima T*.
Loss of p57(KIP2) expression confers resistance to contact inhibition in human androgenetic trophoblast stem cells.
Proc Natl Acad Sci USA. 116(52):26606-13 (2019)
8. **Okae H***, Toh H, Sato T, Hiura H, Takahashi S, Shirane K, Kabayama Y, Suyama M, Sasaki H, Arima T*.
Derivation of Human Trophoblast Stem Cells.
Cell Stem Cell. 22(1):50-63 e6 (2018)
9. Hamada H, **Okae H***, Toh H, Chiba H, Hiura H, Shirane K, Sato T, Suyama M, Yaegashi N, Sasaki H, Arima T*.
Allele-Specific Methylome and Transcriptome Analysis Reveals Widespread Imprinting in

the Human Placenta.

Am J Hum Genet. 99(5):1045-58 (2016)

10. Okae H, Chiba H, Hiura H, Hamada H, Sato A, Utsunomiya T, Kikuchi H, Yoshida H, Tanaka A, Suyama M, Arima T*.

Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development.

PLoS Genet. 10(12):e1004868 (2014)

【和文著書】

1. 岡江寛明, 有馬隆博
ヒト初期発生におけるエピジェネティクス
実験医学. 羊土社. 39:896-901 (2021)
2. 岡江寛明, 有馬隆博
胎盤の遺伝子工学的応用 perinatal stem cell
基礎と臨床の両側面からみた胎盤学. メディカルビュー社. 448:310-315 (2019)
3. 岡江寛明, 有馬隆博
ヒト栄養膜幹細胞の樹立
実験医学. 羊土社. 36:1375-1378 (2018)