

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11233

研究課題名(和文) PDE5阻害薬を用いた妊娠高血圧症候群の治療についての基礎的検討

研究課題名(英文) Basic study for preeclampsia therapeutics by phosphodiesterase-5 inhibitor

研究代表者

富松 拓治 (Tomimatsu, Takuji)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：30346209

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)：妊娠高血圧症候群の主要な病態である抗血管新生状態と、近年注目されている補体異常活性化の二つのメカニズムとの関連とを検討した。

先行研究において、ヒト臍帯血管内皮細胞からplacental growth factor (PIGF)の分泌を促進させる薬剤としてphosphodiesterase 5 (PDE5) 阻害薬であるvardenafilが同定された。まず、Vardenafilは絨毛癌細胞株であるBeWo cell lineからもPIGF分泌を促進させることを示した。次に、PIGFはHUVECにおいて補体防御蛋白であるCFHの分泌が増加させ、血管内皮を保護していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧症候群のメカニズムとしての抗血管新生状態に関する研究はすでに基礎・臨床ともに数多く存在しています。また近年、補体異常活性化の関与についての基礎的、臨床的検討の報告もなされ始めています。しかしながら、この両者、すなわち母体の抗血管新生状態と、補体の異常活性化の関連メカニズム(クロストーク)を検討した報告はほとんど見られません。一連の本研究の成果によって、両者の関連を示すメカニズムとその方法一端が明らかにすることで、抗血管新生状態と補体活性化を協調して制御することの重要性とその道筋を世界で初めて示すことになると期待しています。

研究成果の概要(英文)：Over the past decade, increased production of placental antiangiogenic factors has been identified as a placental factor leading to maternal endothelial dysfunction and systemic vascular dysfunction with respect to the pathophysiology of preeclampsia. In addition, there has been compelling evidence that complement activation is implicated in the pathogenesis of preeclampsia. First, we showed that phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, vardenafil, stimulated the production of placental growth factor (PIGF) in Bewo cell line. Second, we evaluated a possible mechanism linking the complement system to angiogenic imbalance, in which PIGF stimulated the production of complement inhibitor CFH in endothelial cell line (HUVEC), and inhibiting CFH by siRNA making these cells vulnerable to complement activation. Novel therapeutic strategies aimed at restoring angiogenic and complement system imbalance is expected to ameliorate complications and prolong gestation in women with preeclampsia.

研究分野：妊娠高血圧症候群

キーワード：妊娠高血圧症候群 血管内皮障害 補体 PDE5阻害薬 PIGF

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群は、全妊娠の3-5%に合併する、妊娠に特有な血管内皮障害に伴う全身性の血管機能障害と考えられている。子癇発作、肺水腫、HELLP症候群、脳出血、常位胎盤早期剥離といった生命にかかわるような母体合併症や、早産、子宮内胎児発育遅延や周産期死亡などの重篤な周産期合併症を来すことが知られており、現在においても母児の予後にとって大きな脅威となっている。

妊娠高血圧症候群の病態に関しては、胎盤の娩出により臨床症状が消失することから、何らかの「胎盤からの物質」により母体に血管内皮障害が引き起こされ、全身性の血管障害を来すことが重要なステップであると考えられてきた。この「胎盤からの物質」の同定が研究の中心テーマであったが、近年、胎盤からの抗血管新生因子による母体の抗血管新生状態が主要なメカニズムとして提唱された。子宮らせん動脈への栄養膜細胞層の侵入が障害された結果として低酸素状態に陥った胎盤から、sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) が母体に分泌され、VEGF (vascular endothelial growth factor) や PlGF (placental growth factor) と直接結合することでその作用を阻害し、母体の抗血管新生状態を来すことが示された。その後、sEng (soluble TGF-beta coreceptor, endoglin) も TGF シグナルを阻害することで母体の抗血管新生状態を来すことが示された。現在のところ、胎盤由来の sFlt1 と sEng が共調して母体の抗血管新生状態を来し、血管内皮障害および全身性の血管機能障害を来すことが主要病態と考えられている。

また近年、補体異常活性化と妊娠高血圧症候群の病態との関連が注目されている。しかしながら、前述の妊高血圧症候群の主要な病態と認識されている「母体の抗血管新生状態による血管内皮障害」と「補体異常活性化」との関連についてはほとんど検討されていない。

妊娠高血圧症候群の治療に関しては、分娩(妊娠の中断)が最終的な治療法として用いられることが多いが、分娩によって医原性の早産が起きてしまうことも多く、病態に基づいた新たな治療法の開発が急務であることには論を待たない。前述のように病態に関する理解は近年格段に進歩したが、治療については臨床に応用される報告はなされていない。

2. 研究の目的

実際の薬物治療薬としては、(1) 抗血管新生状態を改善すること、(2) 血管機能障害を改善すること、の二点を同時に加療することが、急速に病態の進行を認める妊娠高血圧症候群に対する病態に基づいた治療法として、そして母児の予後を改善する最も合理的で有効な戦略であると考えられた。我々の先行研究で HUVEC から PlGF の分泌を促進させる物質として同定された PDE5 阻害薬である vardenafil は、cGMP の分解を抑制し Nitric oxide の経路の促進を通して血管機能障害を改善することが知られており、我々は薬物療法の候補としては理想的であると考えている。本研究は vardenafil をはじめとする各種の PDE5 阻害薬が PlGF の主たる産生部位である胎盤絨毛においても PlGF の産生を刺激するかを検討し基礎的検討を行うものである。

また、妊娠高血圧症候群の病態メカニズムの中心である母体の抗血管新生状態と、近年注目されている補体異常活性化の二つのメカニズムの関連を基礎的に検討し、抗血管新生状態と補体異常活性化を協調して制御する重要性を示すことの目的の一つに置いた。

3. 研究の方法

(1) 絨毛癌細胞株における各種 PDE5 阻害剤の PlGF 産生における効果の検討。

絨毛癌細胞株(BeWo)を用いて、PDE5 阻害剤 (Vardenafil) を添加し(100nM・1 μ M・10 μ M・100 μ M およびコントロールとして生理食塩水)、上清 PlGF の濃度を測定する。薬品の至適添加濃度を MTS アッセイで検討したのち、添加後 24 時間まで数ポイント、上清中の PlGF 発現を ELISA 法にて、R&D Systems(Minneapolis, MN, USA)の検査キットを用いて評価する。

(2) 血管内皮細胞障害における、血管新生系との補体系の関連の検討

HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) に PlGF(100ng/mL) (R&D systems)を加えて 24 時間培養し、補体防御蛋白である CFH の発現を RT-PCR および ELISA を行うことにより検討する。

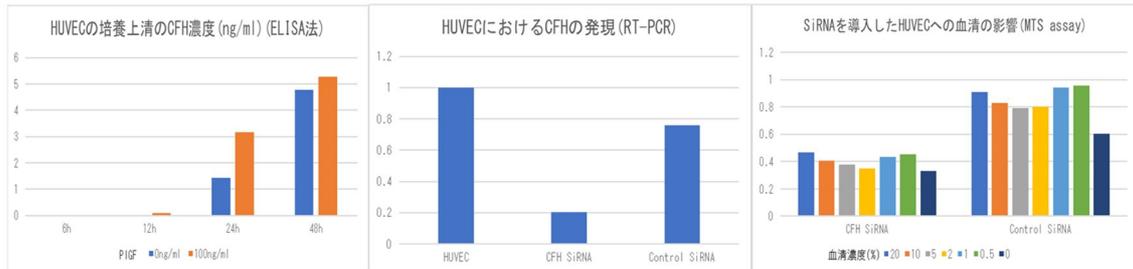
HUVEC に CFH の siRNA(Santa Cruz Biotechnology)を導入した HUVEC に対して、妊婦血清を加えて、生細胞数を MTS assay で確認する。CFH による HUVEC の保護効果を検討する。

4. 研究成果

(1) 24well Plate に BeWo cell line 細胞数は 5.5×10^4 /well で seeding し、PDE5 阻害剤として Valdenafil を 10-250 μ M で加え、上清の PLGF 濃度を ELISA にて測定した。Valdenafil 濃度と PLGF 濃度には正の関係が示唆された。Valdenafil は BeWo cell line からの PLGF 分泌を促進させる可能性が示唆された。

(2) HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) に PIGF を添加することによりにより HUVEC からの CFH の分泌が増加することが示された (図1)。

HUVEC に CFH の SiRNA の導入することにより、HUVEC において CFH の発現が低下し (図2) その結果 SiRNA 導入群で妊婦血清への暴露により生細胞数の減少が示された (図3)



(図1)

(図2)

(図3)

本検討により、PIGF の分泌促進させる薬剤の同定をまずおこなった。Valdenafil は PIGF の産生の主な部位である胎盤での PIGF の産生を増加させる可能性が示唆された。このことは、妊娠高血圧症候群の治療薬の候補として有望であると考えられた。また Valdenafil に代表される PDE5 阻害薬は血管拡張作用も有しており、血管攣縮が病態として考えられている、妊娠高血圧症候群に対して、別の作用機序としても有望であると考えられた。PDE 5 阻害薬の妊娠高血圧症候群や胎児発育不全に対する臨床試験も本邦をはじめ各国で行われてきており、その結果が目目される。

また、本研究では「母体の抗血管新生状態による血管内皮障害」と「補体異常活性化」との関連について、その一端を明らかにすることができた。PIGF が補体の活性化を抑制する、CFH の産生を抑制することで、血管内皮障害を抑制していることを明らかにすることができた。

この二つの研究により、妊娠高血圧症候群の複雑な病態を、抗血管新生状態と補体異常活性化から検討することで、そのリンクの一端を明らかにすることができた。妊娠高血圧症候群に対しては現在も有効な薬物治療法は存在しない。妊娠高血圧症候群の主要病態として母体の抗血管新生状態が提唱されてからも、有効な治療法は開発されておらず、抗血管新生状態のみへの介入の限界を示していると考えられる。抗血管新生状態と補体の異常活性化との関連メカニズム(クロストーク)を解明し、抗血管新生状態と補体活性化を協調して制御する可能性について、今後さらに深く検討し、効果的で安全な治療薬の開発につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nagase Yoshikazu, Matsuzaki Shinya, Kawanishi Yoko, Nakagawa Satoshi, Kakigano Aiko, Takiuchi Tsuyoshi, Mimura Kazuya, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of Prophylactic Antibiotics in Bakri Intrauterine Balloon Placement: A Single-Center Retrospective Analysis and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Perinatology Reports	6. 最初と最後の頁 e106-e112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1708487	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 Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Matsuzaki Shinya, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Persistent funic presentation due to velamentous cord insertion adjacent to the internal os but not vasa previa	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 167-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2019.10.001	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 Mimura K, Endo M, Takahashi A, Doi Y, Sakuragi M, Kiyokawa T, Taniguchi H, Kitabatake Y, Handa M, Tomimatsu T, Tomiyama Y, Isaka Y, Kimura T.	4. 巻 111
2. 論文標題 Successful management of fetal hemolytic disease due to strong anti-Rh17 with plasma exchange and intrauterine transfusion in a woman with the D--phenotype.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02735-6	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 Jitsumori Mariko, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Hara Takeya, Tomimatsu Takuji, Matsuzaki Satoko, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Kobayashi Eiji, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Obstetric Outcomes of Pregnancy After Uterine Artery Embolization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Women's Health	6. 最初と最後の頁 151-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJWH.S236443	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 Matsuzaki Shinya, Jitsumori Mariko, Hara Takeya, Matsuzaki Satoko, Nakagawa Satoshi, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Kobayashi Eiji, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Systematic review on the needle and suture types for uterine compression sutures: a literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-019-0660-z	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 Matsuzaki Shinya, Okada Aiko, Endo Masayuki, Nagase Yoshikazu, Nakagawa Satoshi, Hiramatsu Kosuke, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Takiuchi Tsuyoshi, Tomimatsu Takuji, Ueda Yutaka, Ogita Kazuhide, Kimura Tadashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Horizontal Cervix as a Novel Sign for Predicting Adhesions on the Posterior Extrauterine Wall in Cases of Placenta Previa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2141-2141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8122141	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 Shiomi Mayu, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Hara Takeya, Nakagawa Satoshi, Takiuchi Tsuyoshi, Mimura Kazuya, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-019-2489-y	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 Tomimatsu Takuji, Mimura Kazuya, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Kumasawa Keiichi, Kimura Tadashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4246-4246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174246	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 Shimizu Aasa, Sawada Kenjiro, Shiomi Mayu, Kawano Mahiru, Matsumoto Yuri, Takiuchi Tsuyoshi, Kodama Michiko, Kobayashi Eiji, Hashimoto Kae, Mabuchi Seiji, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 147
2. 論文標題 Direct oral anticoagulants are effective and safe for the treatment of venous thromboembolism associated with gynecological cancers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Gynecology & Obstetrics	6. 最初と最後の頁 252-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.12944	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 Taniguchi Mariko, Ueda Yutaka, Yagi Asami, Ikeda Sayaka, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Nakayama Tomio, Sekine Masayuki, Enomoto Takayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Cervical cancer screening rate differs by HPV vaccination status: An interim analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vaccine	6. 最初と最後の頁 4424-4426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.vaccine.2019.06.064	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 Fukushima Yoko, Tomimatsu Takuji, Nishida Kohji	4. 巻 126
2. 論文標題 Fetal Ultrasound Image in Persistent Fetal Vasculature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ophthalmology	6. 最初と最後の頁 988-988
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ophtha.2019.04.004	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 Okada Aiko, Shimbo Takashi, Endo Masayuki, Iwai Sayuri, Kitayama Tomomi, Ouchi Yuya, Yamamoto Ryoma, Takaki Eiichi, Yamazaki Sho, Nishida Mami, Wang Xin, Kikuchi Yasushi, Tomimatsu Takuji, Kaneda Yasufumi, Kimura Tadashi, Tamai Katsuto	4. 巻 512
2. 論文標題 Transcriptionally distinct mesenchymal stem/stromal cells circulate in fetus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 326-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.033	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 Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Nakagawa Satoshi, Matsuzaki Satoko, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 New dedicated blunt straight needles and sutures for uterine compression sutures: a retrospective study and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-019-0495-7	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 Komura Naoko, Mabuchi Seiji, Isohashi Fumiaki, Yokoi Eriko, Shimura Kotaro, Matsumoto Yuri, Kodama Michiko, Tomimatsu Takuji, Ogawa Kazuhiko, Kimura Tadashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Radiotherapy for isolated recurrent epithelial ovarian cancer: A single institutional experience	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1173-1182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13947	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 Lee Misooja, Mimura Kazuya, Endoh Masayuki, Kawanishi Yoko, Miyake Tatsuya, Kakigano Aiko, Takiuchi Tsuyoshi, Matsuzaki Shinya, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Single versus multiple cervical dilation by osmotic dilator before induction of labor for second trimester abortion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 961-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13930	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 Kawashima Atsushi, Isohashi Fumiaki, Mabuchi Seiji, Sawada Kenjiro, Ueda Yutaka, Kobayashi Eiji, Matsumoto Yuri, Otani Keisuke, Tamari Keisuke, Seo Yuji, Suzuki Osamu, Sumida Iori, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi, Ogawa Kazuhiko	4. 巻 60
2. 論文標題 A 3-year follow-up study of radiotherapy using computed tomography-based image-guided brachytherapy for cervical cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 264-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry104	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 Mehandjiev Tzvetozar R., Tenno Nodoka M., Nakura Yukiko, Georgiev Tzanko P., Minekawa Ryoko, Wakimoto Tetsu, Mimura Kazuya, Nakayama Masahiro, Kawakami Kanae, Kanagawa Takeshi, Tomimatsu Takuji, Fujita Tomio, Onouchi Yoshihiro, Takeuchi Makoto, Kimura Tadashi, Yanagihara Itaru	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on intervillous and decidual pathology with pregnancy loss	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 78-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13798	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 Mimura K, Endo M, Matsuoka K, Tomimatsu T, Tazuke Y, Okuyama H, Takeuchi M, Kimura T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Prenatal findings of serpentine-like syndrome with congenital intrathoracic stomach: differential diagnosis from congenital diaphragmatic hernia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 263-266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-018-0896-8	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 Tomimatsu T, Mabuchi S, Tsuboyama T, Hori Y, Sekine S, Kimura T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Malignant transformation of uterine leiomyoma : suggested by clinical, imaging, histological, and genetic findings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Gynaecological Oncology	6. 最初と最後の頁 879-882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12892/ejgo4633	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 Tanaka Yusuke, Ueda Yutaka, Nakagawa Satoshi, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Shiki Yasuhiko, Nishio Yukihiro, Takemura Masahiko, Yamamoto Toshiya, Sawada Kenjiro, Tomimatsu Takuji, Yoshino Kiyoshi, Kimura Tadashi	4. 巻 82
2. 論文標題 A phase I/II study of GLIF combination chemotherapy for taxane/platinum-refractory/resistant endometrial cancer (GOGO-EM2)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 585 ~ 592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-018-3648-y	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 Tanaka Mie, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Takiuchi Tsuyoshi, Miyake Tatsuya, Tomimatsu Takuji, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 108
2. 論文標題 Obstetric outcomes and acceptance of alternative therapies to blood transfusion by Jehovah's Witnesses in Japan: a single-center study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 432 ~ 437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2490-7	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 Tanaka Hiroko, Kumasawa Keiichi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 499
2. 論文標題 Arginase controls soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt1) to maintain pregnancy homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 150 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.086	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 Tomimatsu Takuji, Hazama Yukiko, Takeuchi Makoto, Kimura Tadashi, Shimoya Koichiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Unresponsiveness to oxytocin due to an extremely thin uterine wall in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 276 ~ 278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2017.1340439	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 Tomimatsu T, Hazama Y, Takeuchi M, Kimura T, Shimoya K.	4. 巻 38
2. 論文標題 Unresponsiveness to oxytocin due to an extremely thin uterine wall in a pregnant woman with systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol.	6. 最初と最後の頁 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2017.1340439.	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 Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T.	4. 巻 40
2. 論文標題 Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertens Res.	6. 最初と最後の頁 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2016.152.	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 Matsuzaki S, Yoshino K, Endo M, Tomimatsu T, Takiuchi T, Mimura K, Kumasawa K, Ueda Y, Kimura T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Successful anticoagulant therapy for disseminated intravascular coagulation during conservative management of placenta percreta: a case report and literature review.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy Childbirth.	6. 最初と最後の頁 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-017-1634-8.	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 Yoshino K, Kamiura S, Yokoi T, Nakae R, Fujita M, Takemura M, Adachi K, Wakimoto A, Nishizaki T, Shiki Y, Tsutsui T, Kanda Y, Kobayashi E, Hashimoto K, Mabuchi S, Ueda Y, Sawada K, Tomimatsu T, Kimura T.	4. 巻 80
2. 論文標題 Combination chemotherapy with irinotecan and gemcitabine for taxane/platinum-resistant/refractory ovarian and primary peritoneal cancer: a multicenter phase I/II trial (GOGO-0v 6).	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1239-1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3468-5.	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 Suzuki Y, Matsuzaki S, Mimura K, Kumasawa K, Tomimatsu T, Endo M, Kimura T.	4. 巻 139
2. 論文標題 Investigation of perioperative complications associated with use of uterine compression sutures.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Gynaecol Obstet.	6. 最初と最後の頁 28-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.12249.	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 Tanaka Y, Ueda Y, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Iwamiya T, Okazawa A, Matsuzaki S, Hashimoto K, Kobayashi E, Mabuchi S, Sawada K, Tomimatsu T, Yoshino K, Kimura T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 921-926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-017-1124-z.	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 Owa T, Mimura K, Kakigano A, Matsuzaki S, Kumasawa K, Endo M, Tomimatsu T, Kimura T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Pregnancy outcomes in women with different doses of corticosteroid supplementation during labor and delivery.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 1132-1138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13336.	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 Mimura K, Okada A, Haraguchi N, Sawada K, Tomimatsu T, Kimura T.	4. 巻 2017
2. 論文標題 Pure Primary Ovarian Squamous Cell Carcinoma Perforating the Rectum.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Case Rep Obstet Gynecol.	6. 最初と最後の頁 9793086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/9793086.	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 Sasano T, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kimura T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Neglected shoulder presentation with foetal death managed by internal podalic version with nitroglycerine and sevoflurane.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol.	6. 最初と最後の頁 111-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2016.1239068.	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Owa T, Miyoshi T, Kawanishi Y, Okada A, Kajimoto E, Tanaka H, Kakigano A, Mimura K, Endo M, Tomimatsu T, Kimura T.
2. 発表標題 Fetal echocardiographic evaluation of dilated cardiomyopathy during mouse pregnancy
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2018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	遠藤 誠之 (Endo Masayuki) (30644794)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	味村 和哉 (Mimura Kazuya) (50437422)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	熊澤 恵一 (Kumasawa Keiichi) (90444546)	東京大学・医学部附属病院・講師 (12601)	