

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591905

研究課題名（和文） 子宮内膜細胞より産生されるビクニンの抗炎症作用の解明

研究課題名（英文） Antiinflammatory action of bikunin produced by human endometrium.

研究代表者

春田 祥治（HARUTA SHOJI）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30448766

研究成果の概要：膣内に細菌がはいりこんで子宮腔内に感染しても炎症反応を阻止する生理的機構が働いている。この作用を発揮するのが子宮内膜細胞から産生されるビクニンである。ビクニンはもともと胎児尿から我々が発見した抗炎症物質である。早産治療薬としてすでにビクニンは臨床応用されている。今回、ビクニンの抗炎症活性を検討するため、活性化好中球からのサイトカイン産生に及ぼす影響を詳細に検討した。

好中球の培養系にリポポリサッカライド LPS を添加すると、NF-kappaB の核内移行を介してサイトカインである TNF-alpha と IL-1beta が産生される。この系にビクニンを添加するとサイトカイン産生が抑制されるが、ビクニン分子のどの部位がこの生理活性を有しているのか不明である。そこで、ビクニンフラグメントを作製した。一部は酵素による限定分解精製品で一部はリコンビナント蛋白である。Bik、Bik-m1、Bik-m2、Bik-c、Bik-a、Bik-n、HI-8 の7種類を作製した。Bik はインタクトなビクニン、Bik-m1 はアミノ酸 21-22 を切断した N 末端、Bik-m2 はその反対側のアミノ酸 21-22 を切断した C 末端、Bik-c は O 型糖鎖のみ切除したビクニン、Bik-a は N 型糖鎖のシアル酸を切断したビクニン、Bik-n は N 型糖鎖すべてを切断したビクニン、HI-8 はアミノ酸 77-78 を切断した N 末端である。これらは SDS-PAGE で精製されていることを確認してから実験に使用した。まず、どのビクニンが LPS 添加による TNF-alpha 産生を抑制するか検討した。Bik-n と Bik-1 だけがビクニンと同様の阻害効果を認めた。一方、それ以外のビクニンフラグメントには抑制効果が見られなくなった。このことは、O 型糖鎖が重要であること、トリプシン抑制基である HI-8 のみではサイトカイン抑制効果がないことが明確になった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：早産・サイトカイン・ビクニン

1. 研究開始当初の背景

早産の予知ははまだ確立されておらず、子宮収縮、腹痛、性器出血等妊婦の自覚症状に

頼っているのが現状である。早産の最大の原因は膣内の細菌感染であり、子宮内に感染すると羊膜に細菌感染が起こる【図1】。その結

果、エンドトキシンによる炎症惹起サイトカインとしての IL-1、TNF- α 、プロスタグランジンが好中球やマクロファージから産生され、子宮頸管と羊膜・絨毛膜の結合組織にサイトカインが作用して頸管の熟化を促進する。一方、サイトカインやプロスタグランジンは蛋白質分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を産生させ、さらに子宮筋細胞へカルシウム流入を起こして子宮筋を収縮させるため、局所的に羊膜、絨毛膜を脆弱化させ破水を起こす。その結果、強い陣痛が起り、早産が引き起こされるものと考えられている。

炎症とサイトカイン

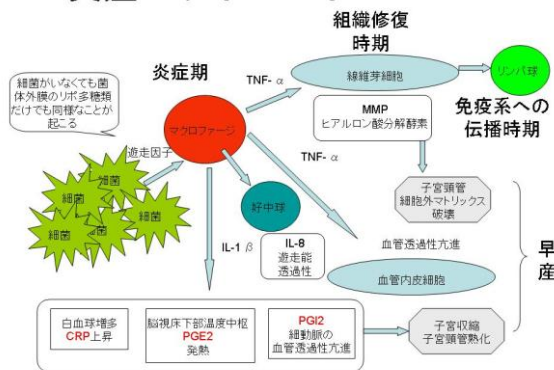


図 1

UTIの分子構造

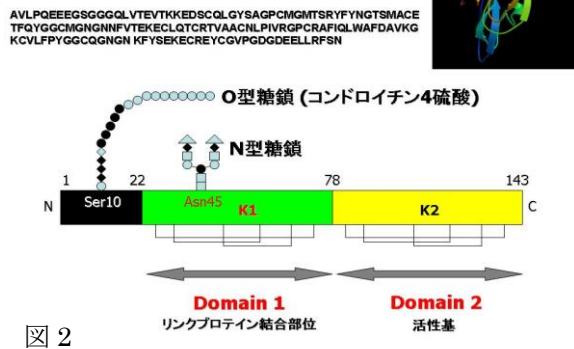


図 2

しかし、一般的には腔内に細菌がはいりこんで子宮腔内に感染しても炎症反応を阻止する生理的機構が働いている。この作用を発揮するのが子宮内膜細胞から産生されるビクニンである【図2】。ビクニンはもともと胎児尿から我々が発見した抗炎症物質である。この物質は、143個のアミノ酸からなる分子量4万5千のクニッツ型蛋白質分解酵素阻害物質である。ビクニンの作用機序について各種培養細胞を用いて検討した結果、以下のことが解明された。①細胞をサイトカインで刺激することにより産生されるウロキナーゼやMMPはビクニンの同時投与により抑制される(Hum Cell.2001;14(3):233-6.Review)。②ビクニンは細胞表面の異なった2種類の受容

体に結合した後に細胞内シグナル伝達を修飾する (J Bio Chem. 2000; 275(28):21185-91)。③ビクニンは143個のアミノ酸より構成されるクニッツ型蛋白であり、10番目のセリンに結合したコンドロイチン硫酸が分子量4万5千のビクニン受容体と結合し、20-77番目までのドメインがヒアルソン酸に結合したリンクプロテインと特異的に結合する (J Biol Chem. 2001; 276(17):13650-6)。④ビクニンは2つの受容体と結合することにより抗炎症作用を発揮する (Biochim Biophys acta. 1998; 1383(2), 253-68)。⑤ビクニンは細胞内シグナル伝達のうち上皮細胞成長因子受容体 EGFR などの下流に存在する Src のリン酸化を抑制するため、MAP キナーゼ等の炎症に関連したシグナル伝達を抑制することができる (J Biol Chem.2003;278(10):7790-9)。以上の基礎的検討から、ビクニンは抗炎症効果の研究のみならず、癌転移を抑制する分子標的抗腫瘍剤としても開発されてきており (Cancer Res.1994;54(3)844-9)、臨床治験において標準治療 (根治手術及び抗癌剤投与) をおこなった。進行卵巣癌患者にビクニンを毎日30万単位点滴注射したところ、5年生存率において予後改善を確認できた (Biol chem.2003;384(5):749-54)。また、ビクニンの構造を模倣する低分子薬の研究を行い、大豆由来クニッツ構造 (大豆ビクニンという) に同様の抗炎症作用及び癌転移抑制効果を確認 (Clin Exp Metastasis. 2004; 21(2):159-66) し、さらに不二製油株式会社との共同研究で安価で大量に大豆ビクニンを精製する技術を確立した。このビクニンの細胞内シグナル伝達のうち Src リン酸化を抑制しMAP キナーゼを強力に抑制することで発揮される抗炎症作用によって、たとえば妊娠中に細菌感染に遭遇しても、胎児は自分の尿を羊水中に排泄することにより早産を防止しているのである。我々はビクニンの基礎的、臨床的検討を行い、ビクニン膾錠を考案し、早産防止の臨床治験を終了しその有効性を証明した。現在、早産治療薬として国内の臨床の現場で使用されている。

最近ビクニンの局在をヒトで調べた予備実験で、肝臓以外にも子宮内膜、膈、皮膚ケラチノサイト、肺胞上皮、消化管上皮、腎尿管など外界と接する臓器に局在していたことから、ビクニンは外界からの刺激や炎症に対して内因性に生体防御機構を発揮することが推定される。特に、外界と接する場所に局在するマクロファージと非妊時および妊娠児の子宮内膜細胞のその遺伝子及び蛋白が強く発現していた。また、ビクニン遺伝子をノックアウトした雌マウスは排卵や妊娠をすることができないことも確認した。炎症を抑制するためビクニンがマクロファ-

ジに発現していることは理解できるが、子宮内膜における局在の意味は不明である。

学術的な特色・独創点及び予想される結果と意義

「早産」「癌転移」「排卵」という生命現象は一見関連性がないようだが「炎症 Inflammation」というキーワードで一つの範疇に入る生物学的現象である。いずれも細胞内シグナル伝達が活性化され、カルシウム流入が起こりサイトカインネットワークが乱れることが共通現象である。我々の今までの研究から、切迫早産に対するビクニン腫錠は国内の臨床現場で頻繁に使われている。ビクニンの点滴が卵巣癌の予後改善に寄与したことは報告した。排卵もサイトカインネットワークを介する炎症反応であり、ビクニンがないと排卵しないことは非常に興味がある。早産を改善することが日本の周産期医療の成績を上げることに直結するし、毎年 30 万人が死亡するがんを撲滅することは我々人類の夢である。また、最近の不妊治療の進歩にもかかわらず排卵をコントロールすることは技術的困難を伴うことである。ビクニンは人体が作り出す生理的糖蛋白質であり毒性がないことが最大の長所である。周産期、癌、不妊症の全ての領域に将来ビクニンを利用した分子標的治療が実施されれば、計り知れない医療経済効果をもたらすものと考えられる。

2. 研究の目的

膣内に細菌がはいりこんで子宮腔内に感染しても炎症反応を阻止する生理的機構が働いている。この作用を発揮するのが子宮内膜細胞から産生されるビクニンである。ビクニンはもともと胎児尿から我々が発見した抗炎症物質である。早産治療薬としてすでにビクニンは臨床応用されている。今回、ビクニンの抗炎症活性を検討するため、活性化好中球からのサイトカイン産生に及ぼす影響を詳細に検討した。

好中球の培養系にリポポリサッカライド LPS を添加すると、NF-kappaB の核内移行を介してサイトカインである TNF-alpha と IL-1beta が産生される。この系にビクニンを添加するとサイトカイン産生が抑制されるが、ビクニン分子のどの部位がこの生理活性を有しているのか不明である。そこで、ビクニン活性基の同定を行う。

3. 研究の方法

ビクニンフラグメントを作製した。一部は酵素による限定分解精製品で一部はリコンビナント蛋白である。Bik、Bik-m1、Bik-m2、Bik-c、Bik-a、Bik-n、HI-8 の 7 種類を作製した。Bik はインタクトなビクニン、Bik-m1

はアミノ酸 21-22 を切断した N 末端、Bik-m2 はその反対側のアミノ酸 21-22 を切断した C 末端、Bik-c は O 型糖鎖のみ切除したビクニン、Bik-a は N 型糖鎖のシアル酸を切断したビクニン、Bik-n は N 型糖鎖すべてを切断したビクニン、HI-8 はアミノ酸 77-78 を切断した N 末端である。これらは SDS-PAGE で精製されていることを確認してから実験に使用した。

どのビクニンが LPS 添加による TNF-alpha 産生を抑制するか検討した。Bik-n と Bik-1 だけがビクニンと同様の阻害効果を認めた。一方、それ以外のビクニンフラグメントには抑制効果が見られなくなった。このことは O 型糖鎖が重要であること、トリプシン抑制基である HI-8 のみではサイトカイン抑制効果がないことが明確になった。

4. 研究成果

ビクニンは生理的抗炎症活性を有する糖蛋白質であり、早産やがん転移などの制御に深くかかわっている。今までに解明したビクニンの作用について以下に述べる。

ビクニンは胎児の腎臓から産生され尿として羊水中に放出される生理的物質である。その本来の生理作用は子宮筋に作用してサイトカイン産生を制御することにより陣痛発来を抑制し早産を予防していることである (Kobayashi et al. Biol. Chem. 384;749;2003)。ビクニンは 143 個のアミノ酸からなる糖蛋白質であり、N 末端のクニッツ構造を介してサイトカイン受容体と特異的に結合し、受容体のリン酸化を抑制しているためサイトカインのシグナルを遮断することがわかった (Kobayashi et al. Shock 23;441;2005)。妊娠時には膣からの細菌が上行性に子宮内で感染を起こし、容易にサイトカインが産生され、早産になりやすい環境にあるが、この羊水中の生理的ビクニンによって細菌感染によるサイトカインネットワークの発動ならびにその結果としての子宮収縮を抑制しているのである。現在、ビクニンのこの生理作用を利用して早産予防薬としての臨床治験が終了し、「ミラクリッド腫錠」として臨床の現場で使用されている。また、ビクニンと結合する受容体を調べたところ、インターロイキン 1 (IL-1)、腫瘍壊死因子 (TNF) のみならず、EGF、VEGF などの受容体とも高親和性で結合し、受容体の 2 量体形成 (カップリング) を阻害し、それ以下のシグナル伝達を制御していた (Yagyū and Kobayashi. FEBS Lett. 576;408;2004)。

ビクニンが作用する受容体は、がんの増殖・浸潤・血管新生・転移とも密接に関連するため、我々はがん治療薬としての開発や遺伝子治療の研究を長年行ってきた (Takei and

Kobayashi. Int. J. Cancer 113:54;2005)。動物実験および難治性進行卵巣がん患者への臨床試験の結果、この物質は副作用のない有効ながん転移抑制剤として臨床応用可能であることが立証された(Kobayashi et al. Biol. Chem. 384:749;2003)。現時点でがん転移を阻止する薬剤として臨床応用されているのはビクニン以外にない。さらに大豆ビクニンは低分子で消化管から吸収されるため、内服でも効果が発揮できることを示唆している(Suzuki and Kobayashi. J. Biol. Chem. 277:8022;2002)。近い将来、我々が開発した内服可能な「分子標的抗転移薬」の効果が、多くのがん種で確認されれば今後新規事業創出のメリットは充分にある。大豆ビクニンを安価に大量生産する新規の方法として、植物の葉緑体に遺伝子導入する手法に着目している。

研究分担者である小林は新規のがん転移抑制剤ビクニンに関する平成9年に提出した特許(特願平9-525071)を有しており、ビクニンを注射薬として使用し抗がん剤との併用により抗がん剤単独で投与した場合と比較して、5年生存の有意な延長を認めた。ビクニン発現ベクターは我々がすでに論文(Takei and Kobayashi. Int. J. Cancer 113:54;2005)で発表している。

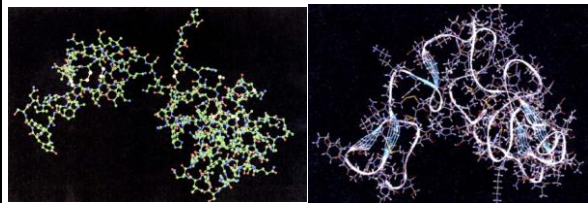
我々は、ビクニン関連薬として以下の5種類を保有している(図3)。①ヒト羊水から精製した羊水由来ビクニン、②ヒト尿から精製した尿由来ビクニン(これが持田製薬から発売されている「ミラクリッド」である)、③ヒト卵巣がん培養細胞HRAにビクニン遺伝子を導入して作成したリコンビナントビクニン(①、②と同じ)、④ビクニンの転移抑制活性を上昇させるためにアミノ酸配列を改変したビクニン遺伝子を大腸菌に導入して作成した改変型リコンビナントビクニン)、⑤大豆蛋白から粗精製した大豆ビクニン、の5種類である。



⑤ ① ② ③

ビクニンC末端のクニッツ構造は高濃度のトリプシンや胃の消化酵素でも分解されず、極めて安定である。この構造が⑤大豆ビクニンと同じ立体構造を示しており、細胞増殖因子受容体の間に入り込んで受容体同士の2量体形成(カップリング)を阻止することにより、サイトカイン産生抑制や細胞増殖、浸潤、転移、血管新生に必要なシグナル伝達が抑制さ

れることによって炎症やがん転移が制御される。①～④までは注射剤のため毎日投与しなければならないが、⑤のみ内服可能である。



④

⑤

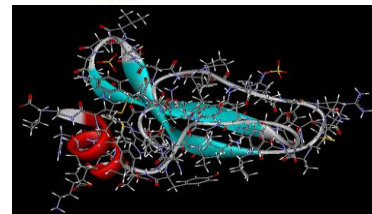
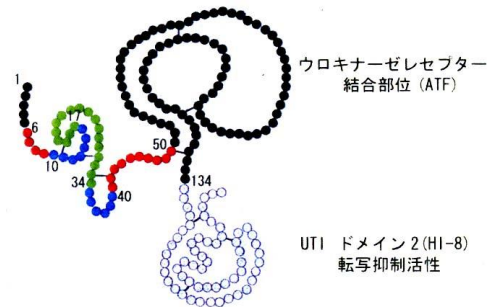


図3

好中球活性化を抑制するビクニン分子の同定

好中球の培養系にリポポリサッカライドLPSを添加すると、NF-kappaBの核内移行を介してサイトカインであるTNF-alphaとIL-1betaが産生される。この系にビクニンを添加するとサイトカイン産生が抑制されるが、ビクニン分子のどの部位がこの生理活性を有しているのか不明である。そこで、図4のようにビクニンフラグメントを作製した。

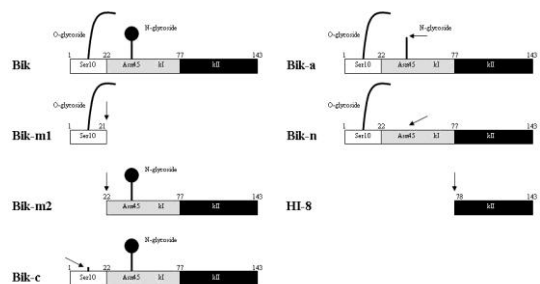


図4

一部は酵素による限定分解精製品で一部はリコンビナント蛋白である。Bik、Bik-m1、Bik-m2、Bik-c、Bik-a、Bik-n、HI-8の7種類を作製した。Bikはインタクトなビクニン、Bik-m1はアミノ酸21-22を切断したN末端、Bik-m2はその反対側のアミノ酸21-22を切断したC末端、Bik-cはO型糖鎖のみ切除した

ビクニン、Bik-a はN型糖鎖のシアル酸を切断したビクニン、Bik-n はN型糖鎖すべてを切断したビクニン、HI-8 はアミノ酸 77-78 を切断したN末端である。これらは SDS-PAGE で精製されていることを確認してから実験に使用した。

まず、どのビクニンがLPS添加によるTNF-alpha産生を抑制するか検討した。図5に示すようにBik-nとBik-1だけがビクニンと同様の阻害効果を認めた。一方、それ以外のビクニンフラグメントには抑制効果が見られなくなった。このことは、O型糖鎖が重要であること、トリプシン抑制基であるHI-8のみではサイトカイン抑制効果がないことがはっきりした。なお、IL-1beta産生抑制に関しても同様な結果が得られた。

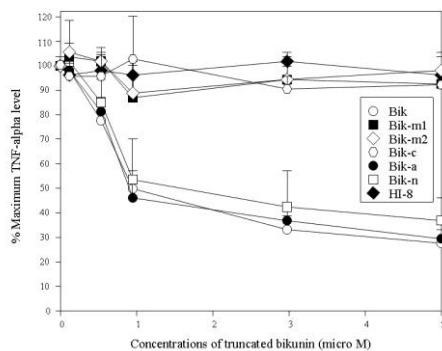


図 5

次にシグナル伝達に関してNF-kappaBの核内移行を調べた。図6に示すように、LPS添加によるNF-kappaBの核内移行を抑制するのは、ビクニンとBik-aおよびBik-nのみであった。

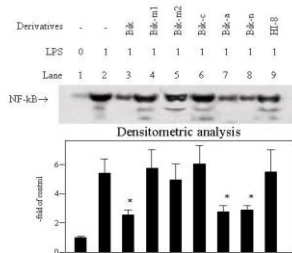


図 6

同時にLPS添加後のERK1/2とp38のリン酸化抑制に及ぼすビクニンフラグメントの影響を調べた。図7に示すように、ビクニンはLPS添加によるERK1/2とp38のリン酸化を抑制したが、ionomycinによるERK1/2とp38のリン酸化は全く抑制しなかった。すなわち、ビクニンが作用するのは、膜受容体を介する刺激に対して抑制可能であるが、いきなり細胞内にカルシウム流入を起こすような刺激に対しては抑制効果を発揮できない

ことがわかった。

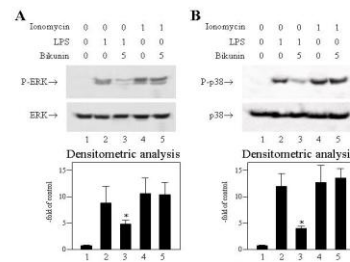


図 7

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

- 1 Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Haruta S, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Jan;25(1):39-52.
- 2 Kawaguchi R, Haruta S, Kanayama S, Kobayashi H. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):872-7.
- 3 Yoshida S, Haruta S, Naruse K, Kanayama S, Kobayashi H. Two cases of pregnant women with ovarian endometrioma mimicking a malignant ovarian tumor. *J Clin Ultrasound*. 2008 Oct;36(8):512-6.
- 4 Kanayama S, Haruta S, Kobayashi H. Molecular structure and function analysis of bikunin on down-regulation of tumor necrosis factor-alpha expression in activated neutrophils. *Cytokine*. 2008 May;42(2):191-7.
- 5 Ueda S, Haruta S, Shigetomi H, Kanayama S, Kobayashi H. Giant abdominal tumor of the ovary. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Feb;34(1):108-11.
- 6 Kanayama S, Yamada Y, Haruta S, Kobayashi H. Peritoneal disseminated recurrence and lung metastasis after surgery for stage IA uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Sep;278(3):277-80.
- 7 Kanayama S, Haruta S, Kobayashi H. Bikunin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in neutrophils. *J Endotoxin Res*. 2007;13(6):369-76.
- 8 Kobayashi H, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S. Ovarian endometrioma--risks factors of ovarian cancer development.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008 Jun;138(2):187-93.
- 9 Kanayama S, Haruta S, Kobayashi H. Hepatocyte growth factor induces anoikis resistance by up-regulation of cyclooxygenase-2 expression in uterine endometrial cancer cells. *Oncol Rep.* 2008 Jan;19(1):117-22.
 - 10 Sado T, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Kobayashi H. Aging impairs the protective effect of magnesium supplementation on hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Magnes Res.* 2007 Sep;20(3):196-9.
 - 11 Kawaguchi R, Haruta S, Kanayama S, Yamada Y, Ooi H, Kobayashi H. Massive ovarian edema in pregnancy after ovulation induction using clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Apr;277(4):375-8.
 - 12 Kobayashi H, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S. Prevalence of ovarian cancer among women with a CA125 level of 35 U/ml or less. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(2):133-8. Epub 2007 Oct 23.
 - 13 Tsuji Y, Haruta S, Shigetomi H, Ueda S, Kanayama S, Kobayashi H. Late onset of pulmonary embolism caused by lymphocyst following pelvic lymphadenectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007 Oct;33(5):734-8.
 - 14 Kobayashi H, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer.* 2008 May-Jun;18(3):414-20.
 - 15 川口龍二, 春田祥治, 金山清二, 小林 浩. 婦人科手術症例におけるD-dimerを用いた深部静脈血栓症(DVT)のスクリーニングについて *Therapeutic Research* (0289-8020) 28(6):1011-1013, 2007.
 - 16 辻 順子, 春田祥治, 小林 浩. 卵巣チョコレート嚢法の手術後に卵巣癌と診断された4症例の検討 *産婦人科の進歩* 59(1):17-19, 2007
 - 17 辻 順子, 春田祥治, 金山清二, 恒遠啓示, 小林 浩. 多施設で集積した卵巣子宮内膜症の臨床的特徴 *エンドメトリオーシス研究会会誌* 28:130-132, 2007
 - 18 棚瀬康仁, 春田祥治, 小林 浩. 当科における過去10年間の子宮内膜症を合併した上皮性卵巣癌症例の臨床的検討 *産婦人科の進歩* 59(1):45-48, 2007
 - 19 金山清二, 春田祥治, 小林 浩. 卵巣チョコレート嚢胞、卵巣明細胞癌、類内膜腺癌におけるHNF-1 β 、上皮、中皮マーカーの発現に関する検討 *エンドメトリオーシス研究会会誌* 29:97-100, 2008.
 - 20 川口龍二, 春田祥治, 金山清二, 小林 浩. Alpha-Fetoprotein(AFP)産生性のhepatoid adenocarcinomaからなる子宮体部癌肉腫の一例 *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 26(1):71-74, 2008
 - 21 吉田昭三, 春田祥治, 金山清二, 小林 浩. 悪性腫瘍との鑑別が困難であった、妊娠時の子宮内膜症性嚢胞の2症例 *産婦人科の進歩* 59(2):161-163, 2007
 - 22 春田祥治, 金山清二, 小林 浩. 婦人科悪性腫瘍における深部静脈血栓症(DVT)スクリーニングの検討 *Therapeutic Research* 29(5):680-682, 2008.
 - 23 吉田昭三, 春田祥治, 金山清二, 小林 浩. 悪性腫瘍との鑑別が困難であった、妊娠時の子宮内膜症性嚢胞の2症例. *産婦人科の進歩* 59(2):59, 2007
 - 24 坂田麻理子, 春田祥治, 小林 浩. 【産科超音波診断 正診への道筋】妊娠中・後期 頸管長の正しい計測法 *臨産* 61(8):1043-7, 2007
 - 25 坂田麻理子, 春田祥治, 小林 浩. 妊婦と胎児の画像診断 Up-to-date 胎児異常 胎児胸部、腹部異常 *産婦人科の実際* 57(3):501-508, 2008
 - 26 春田祥治. 特集 むくみとバスキュラー・ラボ 産婦人科術後の浮腫 *Vascular Lab* (メディカ出版) 5(6):45-52, 2008
- [学会発表] (計16件)
 <特別講演等>
1. 春田祥治. 尿漏れをあきらめていませんか? 婦人科医の立場からお話します 平成18年度日本産科婦人科学会公開講座 奈良 2007年3月3日
 2. 春田祥治. パネルディスカッション 産婦人科ハイリスク患者の超音波診断 「D-Dimer と下肢静脈エコーによる深部静脈血栓症のスクリーニング」 第80回日本超音波医学会学術集会 鹿児島 2007年5月19日
- <シンポジウム>
- 1 春田祥治. D-dimer と下肢エコーによる肺血栓塞栓症予防の試み 第31回日本血栓止血学会学術集会 大阪 2008年11月21日
- <一般講演>
- 1 春田祥治. 子宮筋腫茎捻転の術前検査で血小板無力症が判明した症例の手術経験 第59回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2007年4月16日
 - 2 春田祥治. 婦人科疾患におけるD-dimer と下肢静脈エコーを用いた深部静脈血栓症(DVT)のスクリーニング 第30回日本血栓止血学会学術集会 三重 2007年11月16日

- 3 春田祥治. 婦人科悪性腫瘍における D-dimer を用いた術前 DVT スクリーニングの有用性 第 45 回日本癌治療学会 京都 2007 年 10 月 24-26 日 (ポスター)
- 4 春田祥治. 統合失調症で入院中に静脈血栓塞栓症を発生した卵巣腫瘍症例の手術経験 第 117 回近畿産科婦人科学会学術集会 大阪 2007 年 11 月 11 日
- 5 春田祥治. 当科における婦人科手術症例に対する肺血栓塞栓症 (PTE) 発症予防の取り組み 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008 年 4 月 12 日 (ポスター)
- 6 春田祥治. 当科における D ダイマーと下肢静脈エコーを用いた周術期肺血栓塞栓症 (PTE) 予防の取り組み 平成 20 年度奈良県産婦人科医会総会ならびに学術講演会 奈良市 2008 年 5 月 24 日
- 7 春田祥治. 当科における婦人科手術症例の術後肺血栓塞栓症 (PTE) 予防の取り組み 第 13 回生殖フォーラム 山口 2008 年 5 月 31 日
- 8 春田祥治. 子宮体部由来明細胞癌の一例 第 44 回日本婦人科腫瘍学会・第 7 回日本婦人科がん分子標的研究会 名古屋 2008 年 7 月 18 日
- 9 春田祥治. 子宮腺筋症に合併した子宮体部由来明細胞癌症例の臨床経験 第 19 回近畿エンドメトリオーシス研究会 大阪 2008 年 9 月 6 日
- 10 春田祥治. 近畿地方の多施設から集積された卵巣子宮内膜症癌化症例の臨床的特徴の解析 第 46 回日本癌治療学会 名古屋 2008 年 10 月 31 日
- 11 春田祥治. 当科での終末期医療の現状 第 119 回近畿産科婦人科学会学術集会 (第 93 回腫瘍研究部会) 大阪 2008 年 11 月 9 日
- 12 春田祥治. 当科における産科領域の静脈血栓塞栓症例の臨床的検討 第 31 回日本血栓止血学会学術集会 大阪 2008 年 11 月 21 日
- 13 春田祥治. 統合失調症を有する婦人科および産科症例における肺血栓塞栓症 (PTE) 発症の経験 第 15 回肺塞栓症研究会・学術集会 東京 2008 年 11 月 29 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

春田 祥治 (HARUTA SHOJI)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：30448766

(2) 研究分担者

小林 浩 (KOBAYASI HIROSHI)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：40178330

金山 清二 (KANAYAMA SEIJI)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：10423914

(3) 連携研究者