

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22602

研究課題名（和文）ヒト羊水幹細胞による子宮炎症制御を介した早産/胎児炎症反応症候群治療薬の開発

研究課題名（英文）Development of a Therapeutic Approach for Preterm Labor and Fetal Inflammatory Response Syndrome via Regulation of Uterine Inflammation by Human Amniotic fluid Stem Cells

研究代表者

田中 守（MAMORU, Tanaka）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・教授

研究者番号：20207145

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）：間葉系幹細胞（Mesenchymal stem cells; MSCs）の一種であるヒト羊水幹細胞（Human amniotic fluid stem cells; hAFSC）には、高い抗炎症作用があることが知られている。申請者らは、子宮頸管からの上行性感染により生じる早産を模倣した動物モデルを用い、その治療効果と機序の一部を明らかにした。

また、早産期前期破水患者から経腔的に流出した羊水からhAFSCを樹立することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで早産の予防法は存在しなかった。早産を引き起こす最大の原因は、膣からの上行性感染によって子宮内炎症が惹起され、増悪することである。間葉系幹細胞の一種であるヒト羊水幹細胞には、高い抗炎症作用があることが知られている。申請者らは、羊水幹細胞の持つ抗炎症作用を利用した早産予防策を検討した。申請者らは、マウス早産モデルに羊水幹細胞を投与し、炎症反応の中心にあるマクロファージの作用を制御し、早産を予防することに成功した。

研究成果の概要（英文）：Human amniotic fluid stem cells (hAFSCs), a type of mesenchymal stem cells (MSCs), are known to have high anti-inflammatory properties. We treated an animal model mimicking preterm birth caused by ascending infection from the cervix with hAFSCs. The therapeutic effect and some of the mechanisms were then clarified.

We also successfully obtained hAFSCs from amniotic fluid drained transvaginally from a patient with a premature rupture of the membrane.

研究分野：周産期医学

キーワード：羊水幹細胞 間葉系幹細胞 マクロファージ 早産 胎児炎症反応症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、ヒト羊水幹細胞 (Human amniotic fluid stem cells; hAFSC) を用いた周産期難治性疾患の新規治療法の開発を目的に研究を行っている。これまでの疾患モデル動物に対する治療効果を検討した実験で、hAFSC による治療は高い抗炎症作用を示してきたが、その機序に関しては明らかになっていない部分もあった[1-3]。

一般に、妊娠中の子宮頸管からの上行性感染は、絨毛膜羊膜炎や胎児炎症反応症候群 (Fetal inflammatory response syndrome; FIRS) の原因となる。現時点で根本的な治療法は妊娠の終了以外に存在せず、結果的に早産となる。子宮感染に伴う子宮炎症を抑制し、同時に妊娠期間の延長を図ることが児にとって最良の治療法であるが、現時点でこのような治療法は存在しない[4]。感染に起因する早産に対する新規治療法の開発は、周産期領域における喫緊の課題である。

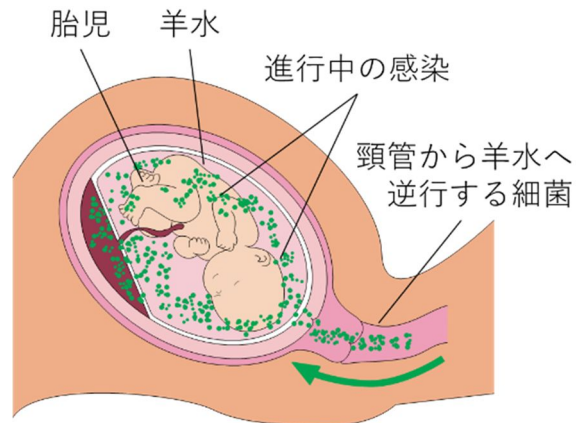


図 1 上行性感染

2. 研究の目的

本研究の目標は、母児にとって安全な自己羊水由来の幹細胞治療の実現である。そのため、まずは子宮頸管からの上行性感染により生じる早産や FIRS の予防効果や治療効果を動物モデルで検討することを目的とした。また、その治療機序を明らかにするため、腹腔内の環境を in vitro で再現し、マウス由来の免疫細胞と hAFSC の相互作用についても明らかにすることを計画した。

加えて、臨床応用に向けた技術開発に必要な知見を蓄積するため、異なる子宮環境、とくに早産のハイリスクである早産期前期破水患者由来の羊水から hAFSC を樹立することを計画した。

以上の計画を、下記の要領で遂行した。

3. 研究の方法

(1) 早産モデル動物の作成と hAFSC による予防効果の検討

早産を誘発させる LPS を妊娠 15 日目に経膈投与し、以降 48 時間以内に分娩に至った個体を「早産」と定義した[5]。治療群では、LPS の投与 5 時間前に hAFSC を、非治療群では同体積の PBS を腹腔内投与した。コントロール群は、hAFSC と LPS の代わりに PBS と生理食塩水の

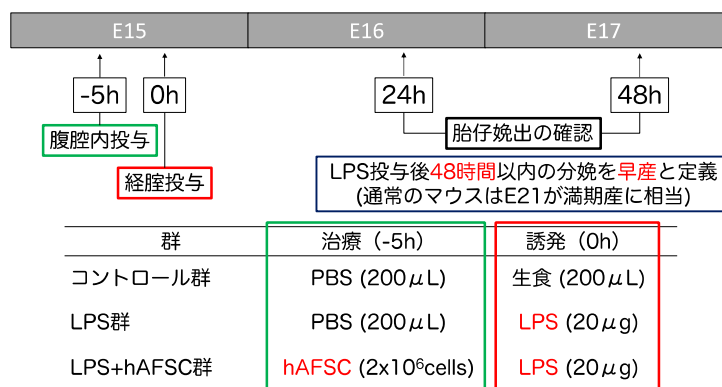


図 2 タイムコース

みを投与した。

投与した hAFSC は、生体透過蛍光色素を用いて染色し、24 時間毎に in vivo イメージングシステムを用いて追跡した。また、子宮頸部、胎盤、腹腔内洗浄細胞における炎症性サイトカインの発現を RT-qPCR 法で比較した。

(2) 腹腔内環境の in vitro での再現

投与した hAFSC は腹腔内でマウスの免疫細胞と凝集体を形成していた。これを in vitro で再現し、hAFSC と免疫細胞の相互作用、特に抗炎症生タンパク質の発現について評価した。

(3) 早産期前期破水患者からの hAFSC の樹立

研究への同意を取得し、病棟で早産期前期破水 (preterm premature rupture of membranes; pPROM) をきたした患者から経膈的に流出した羊水を回収し、培養を行った。得られた細胞の性質、特に、MSC のクライテリア (プラスチック培養皿で接着培養可能、骨・軟骨・脂肪への分化能を有する、血球系マーカーに陰性かつ間葉系マーカー陽性) を満たすかどうかを確認した[6]。また、妊娠 15-17 週で羊水穿刺により得られた羊水より樹立した hAFSC と性質を比較した。

4. 研究成果

(1) 早産モデル動物の作成と hAFSC による予防効果の検討

hAFSC の投与は、LPS によって誘発された早産を有意に抑制し、より多くの個体が妊娠を継続することができた。図 2 に示すように、LPS 投与群で 48 時間以上妊娠を継続することができた個体は 22.2% だったが、hAFSC の投与により、60.0% まで回復が認められ、有意に早産率が改善した (一般化ウィルコクソン検定、*; $p < 0.05$)。

また、子宮頸部、胎盤、腹腔内洗浄細胞における炎症性サイトカインの発現も LPS 投与で有意に上昇し、hAFSC の投与で有意に減少した。

また、腹腔内洗浄細胞におけるマクロファージの極性を調べたところ、hAFSC 投与群で抗炎症型マクロファージ M2 が増加していることを見出した。

(2) 腹腔内環境の in vitro での再現

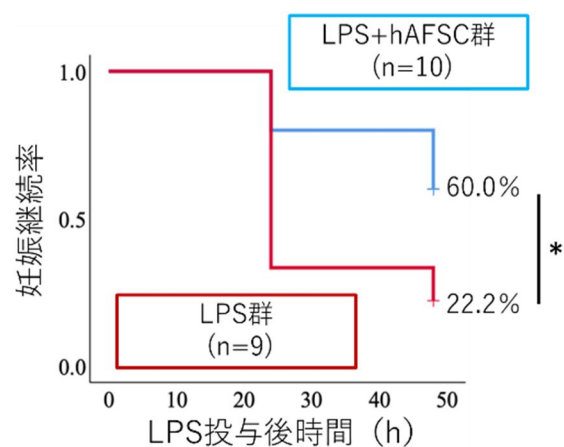


図 3 早産率

生体透過蛍光色素で標識した hAFSC を投与し、in vivo イメージングシステムで解析したところ、hAFSC が腹腔内で時間経過とともに凝集することがわかった。この凝集体を免疫組織染色で評価し、ラットの免疫細胞、特にマクロファージが多く含まれていることを見出した。

これを in vitro で再現し、hAFSC とマクロファージの相互作用について評価した。hAFSC とマクロファージを凝集させて、超低接着性の加工が施された 96 ウェルプレートでスフェロイドを形成し、共培養を行った。その結果、抗炎症型マクロファージ M2 のマーカーである Arginase 1 の発現が有意に増加し、in vivo での結果を支持するものであった。以上のことから、hAFSC はマクロファージの極性変化を介して炎症を抑制し、早産を予防しうる可能性が示唆された。

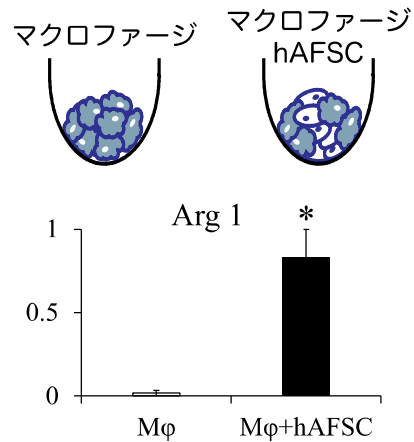


図 4 M2マーカーの発現

(3) pPROM 患者からの hAFSC の樹立

既往早産や頸管長短縮などの早産ハイリスク患者は、妊婦健診で早期発見することができる。実際に、pPROM を来した患者から経腔的に流出した羊水を採取し、hAFSC が樹立可能か検討した。一部の培地組成を変更することで、安定的な培養をすることができた。

これらの細胞は、MSC のクライテリア[6]に基づいた表面抗原マーカーを発現しており、骨・軟骨・脂肪への分化能を有していることを確かめた。これらの性質は、羊水穿刺で得られた hAFSC と同様であり、異なる子宮環境や採集経路からでも hAFSC を得ることができることを世界に先駆けて示した。

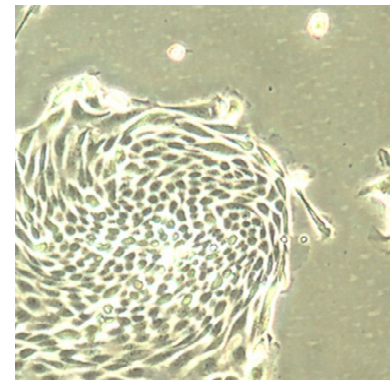


図 5 pPROM患者由来hAFSC

(総括)

以上のごとく、子宮頸管からの上行性感染により生じる早産を模倣したモデル動物を用い、hAFSC の抗炎症効果、特にマクロファージの極性変化に伴う治療効果と機序の一部を明らかにした。また、pPROM 患者から経腔的に流出した羊水から hAFSC を樹立することに成功した。「早産ハイリスク患者由来の hAFSC で早産を治療する」という革新的なコンセプトに基づく、新たな治療法の可能性が示唆された。

<引用文献>

1. Abe, Y., et al., *Prophylactic Therapy with Human Amniotic Fluid Stem Cells Improves Long-Term Cognitive Impairment in Rat Neonatal Sepsis Survivors*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(24).
2. Otani, T., et al., *The neurorestorative effect of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice*. Pediatric Research, 2019. **85**(1): p. 97-104.
3. Sato, Y., et al., *Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages*. Stem Cell Research & Therapy, 2020. **11**(1).

4. Tita, A.T.N. and W.W. Andrews, *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis*. Clinics in perinatology, 2010. **37**(2): p. 339-354.
5. Yamashita, A., et al., *Increased tissue levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth*. Scientific reports, 2013. **3**: p. 3113-3113.
6. Dominici, M., et al., *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. Cytotherapy, 2006. **8**(4): p. 315-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22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 Sato Y, Ochiai D, Abe Y, Masuda H, Fukutake M, Ikenoue S, Kasuga Y, Shimoda M, Kanai Y, Tanaka M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther	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/s13287-020-01809-1	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 Abe Y, Ochiai D, Sato Y, Kanzaki S, Ikenoue S, Kasuga Y, Tanaka M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Prophylactic Therapy with Human Amniotic Fluid Stem Cells Improves Long-Term Cognitive Impairment in Rat Neonatal Sepsis Survivors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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） 10.3390/ijms21249590	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 Ochiai D, Abe Y, Fukutake M, Sato Y, Ikenoue S, Kasuga Y, Masuda H, Tanaka M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Cell sheets using human amniotic fluid stem cells reduce tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Cell	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） 10.1016/j.tice.2020.101472	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 Abe Y, Ochiai D, Sato Y, Otani T, Fukutake M, Ikenoue S, Kasuga Y, Tanaka M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Amniotic fluid stem cells as a novel strategy for the treatment of fetal and neonatal neurological diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 247 ~ 252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.placenta.2021.01.009	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 阿部 雄志, 落合 大吾, 田中 守	4. 巻 87
2. 論文標題 【もう胎児付属物とはいわせない!!-胎盤、臍帯、羊水-】羊水幹細胞治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 2073 ~ 2078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Abe Yushi, Ochiai Daigo, Masuda Hirotaka, Sato Yu, Otani Toshimitsu, Fukutake Marie, Ikenoue Satoru, Miyakoshi Kei, Okano Hideyuki, Tanaka Mamoru	4. 巻 8
2. 論文標題 In Utero Amniotic Fluid Stem Cell Therapy Protects Against Myelomeningocele via Spinal Cord Coverage and Hepatocyte Growth Factor Secretion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 STEM CELLS Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 1170 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sctm.19-0002	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 Akiba Yohei, Miyakoshi Kei, Ikenoue Satoru, Saisho Yoshifumi, Kasuga Yoshifumi, Ochiai Daigo, Matsumoto Tadashi, Tanaka Mamoru	4. 巻 66
2. 論文標題 Glycemic and metabolic features in gestational diabetes: singleton <i>versus</i> twin pregnancies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 647 ~ 651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0575	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 Fukutake Marie, Ochiai Daigo, Masuda Hirotaka, Abe Yushi, Sato Yu, Otani Toshimitsu, Sakai Shigeki, Aramaki-Hattori Noriko, Shimoda Masayuki, Matsumoto Tadashi, Miyakoshi Kei, Kanai Yae, Kishi Kazuo, Tanaka Mamoru	4. 巻 32
2. 論文標題 Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Cell	6. 最初と最後の頁 51 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-018-0222-1	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 Kasuga Yoshifumi, Miyakoshi Kei, Tanaka Mamoru	4. 巻 38
2. 論文標題 Ultrasound Findings of Varices at the Site of Uterovaginal Anastomosis in a Pregnant Woman After Radical Trachelectomy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Ultrasound in Medicine	6. 最初と最後の頁 3363 ~ 3364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jum.15034	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 Kasuga Yoshifumi, Miyakoshi Kei, Tanaka Mamoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Transvaginal ultrasound features of the residual cervix in pregnancy after radical trachelectomy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	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/s10396-020-01005-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 Makino Shintaro, Takeda Satoru, Kondoh Eiji, Kawai Kenta, Takeda Jun, Matsubara Shigeki, Itakura Atsuo, Sago Haruhiko, Tanigaki Shinji, Tanaka Mamoru, Ikeda Tomoaki, Kanayama Naohiro	4. 巻 45
2. 論文標題 National survey of uterine rupture in Japan: Annual report of Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2018	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 763 ~ 765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13924	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 Miki Fumie, Maruyama Tetsuo, Miyazaki Kaoru, Takao Tomoka, Yoshimasa Yushi, Katakura Satomi, Hihara Hanako, Uchida Sayaka, Masuda Hirotaka, Uchida Hiroshi, Nagai Toshihiro, Shibata Shinsuke, Tanaka Mamoru	4. 巻 100
2. 論文標題 The orientation of a decellularized uterine scaffold determines the tissue topology and architecture of the regenerated uterus in rats†	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 1215 ~ 1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioz004	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 Miyakoshi Kei, Itakura Atsuo, Abe Takayuki, Kondoh Eiji, Terao Yasuhisa, Tabata Tsutomu, Hamada Hiromi, Tanaka Kyoko, Tanaka Mamoru, Kanayama Naohiro, Takeda Satoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Risk of preterm birth after the excisional surgery for cervical lesions: a propensity-score matching study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal 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) 10.1080/14767058.2019.1619687	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 Miyamoto Takeshi, Miyakoshi Kei, Sato Yuiko, Kasuga Yoshifumi, Ikenoue Satoru, Miyamoto Kana, Nishiwaki Yuji, Tanaka Mamoru, Nakamura Masaya, Matsumoto Morio	4. 巻 9
2. 論文標題 Changes in bone metabolic profile associated with pregnancy or lactation	5. 発行年 2019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/s41598-019-43049-1	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 Ogawa Seiji, Yamada Mitsutoshi, Nakamura Akihiro, Sugawara Tohru, Nakamura Akari, Miyajima Shoko, Harada Yuichirou, Ooka Reina, Okawa Ryuichiro, Miyauchi Jun, Tsumura Hideki, Yoshimura Yasunori, Miyado Kenji, Akutsu Hidenori, Tanaka Mamoru, Umezawa Akihiro, Hamatani Toshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Zscan5b Deficiency Impairs DNA Damage Response and Causes Chromosomal Aberrations during Mitosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1366 ~ 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2019.05.002	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 Sasaki Hiroyuki, Hamatani Toshio, Kamiyo Shintaro, Iwai Maki, Kobanawa Masato, Ogawa Seiji, Miyado Kenji, Tanaka Mamoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Oxidative Stress on Age-Associated Decline in Oocyte Developmental Competence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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) 10.3389/fendo.2019.00811	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 Sasaki Hiroyuki, Kawamura Kazuhiro, Kawamura Toshihiro, Odamaki Toshitaka, Katsumata Noriko, Xiao Jin-Zhong, Suzuki Nao, Tanaka Mamoru	4. 巻 38
2. 論文標題 Distinctive subpopulations of the intestinal microbiota are present in women with unexplained chronic anovulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive BioMedicine Online	6. 最初と最後の頁 570 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.026	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 竹田将人, 池ノ上学, 坂井健良, 遠藤豊英, 大石真希, 落合大吾, 宮越敬, 田中守, 青木大輔	4. 巻 68
2. 論文標題 分娩後に急性腎不全を発症し非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) と診断した1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 339 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Ochiai Daigo, Abe Yushi, Yamazaki Rie, Uemura Tomoe, Toriumi Ayako, Matsuhashi Hiroko, Tanaka Yuya, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanosaki Ryuji, Tanaka Mamoru	4. 巻 57
2. 論文標題 Clinical Results of a Massive Blood Transfusion Protocol for Postpartum Hemorrhage in a University Hospital in Japan: A Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 983 ~ 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57090983	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 Ochiai Daigo, Nakatsuka Seishi, Abe Yushi, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Inoue Masanori, Jinzaki Masahiro, Tanaka Mamoru	4. 巻 10
2. 論文標題 The Efficacy of Transarterial Embolization for Postpartum Hemorrhage Complicated with Disseminated Intravascular Coagulation: A Single-Center Experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4082 ~ 4082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10184082	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 Ogasawara Jun, Ikenoue Satoru, Yamamoto Hiroko, Sato Motoshige, Kasuga Yoshifumi, Mitsukura Yasue, Ikegaya Yuji, Yasui Masato, Tanaka Mamoru, Ochiai Daigo	4. 巻 11
2. 論文標題 Deep neural network-based classification of cardiocograms outperformed conventional algorithms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92805-9	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 Abe Yushi, Ochiai Daigo, Sato Yu, Otani Toshimitsu, Fukutake Marie, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanaka Mamoru	4. 巻 104
2. 論文標題 Amniotic fluid stem cells as a novel strategy for the treatment of fetal and neonatal neurological diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 247 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.01.009	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15件(うち招待講演 3件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Yu Sato, Daigo Ochiai, Hirotaka Masuda, Yushi Abe, Maki Ooishi, Toshimitsu Otani, Marie Fukutake, Satoru Ikenoue, Yoshifumi Kasuga, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki
2. 発表標題 The therapeutic potentials of human amniotic fluid stem cells on neonatal sepsis model
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 阿部雄志, 落合大吾, 升田博隆, 玉川真澄, 長谷川慶太, 遠藤豊英, 大石真希, 佐藤佑, 大谷利光, 池ノ上学, 春日義史, 宮越敬, 田中守, 青木大輔
2. 発表標題 早産児敗血症モデルラットの海馬におけるアストロサイトに関する検討
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 Otani T, Ochiai D, Abe Y, Endo T, Oishi M, Sato Y, Fukutake M, Ikenoue S, Masuda H, Miyakoshi K, Tanaka M, Aoki D
2. 発表標題 The therapeutic potentials of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤佑, 落合大吾, 阿部雄志, 遠藤豊英, 大石真希, 大谷利光, 福武麻里絵, 池ノ上学, 升田博隆, 宮越敬, 田中守, 青木大輔
2. 発表標題 三次元スフェア培養はヒト羊水幹細胞の抗炎症性サイトカイン分泌と未分化マーカー発現を増強する
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤佑, 落合大吾, 大谷利光, 福武麻里絵, 池ノ上学, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞投与はLPS誘発性新生仔炎症モデルラットの予後を改善する
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sato Y, Ochiai D, Abe Y, Otani T, Fukutake M, Ikenoue S, Masuda H, Miyakoshi K, Tanaka M
2. 発表標題 A novel strategy to treat fetal myelomeningocele using human amniotic fluid stem cells
3. 学会等名 RCOG World Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤豊英, 池ノ上学, 大石真希, 落合大吾, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 Mirror症候群に急激な血小板減少を伴った1例
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大石真希, 宮越敬, 遠藤豊英, 池ノ上学, 落合大吾, 田中守
2. 発表標題 子宮内膜異型増殖症および早期子宮体癌に対する高用量黄体ホルモン療法後妊娠の産科的予後に関する検討
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 明石一浩, 池ノ上学, 遠藤豊英, 大石真希, 落合大吾, 宮越敬, 田中守, 長谷川奉延, 飛弾麻里子, 有光威志, 高橋萌, 若林大樹, 玉岡哲, 黒田達夫
2. 発表標題 性分化疾患を含む多発先天異常を胎内診断し周産期管理を行った1例
3. 学会等名 第55回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 雄志, 落合 大吾, 升田 博隆, 佐藤 佑, 池ノ上 学, 春日 義史, 田中 守, 青木 大輔
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞の腹腔内投与は腹腔内凝集体による炎症制御を介して早産を抑制する
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 生殖・周産期免疫-認識と寛容 羊水幹細胞による胎児期からの多面的な脳性麻痺の発症制御
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 羊水由来の間葉系幹細胞移植による周産期脳障害の治療法開発：現状と課題．
3. 学会等名 臍帯血による再生医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 脳性麻痺の発症制御を目指した羊水幹細胞治療の開発
3. 学会等名 第28回日本胎盤学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞を用いた脊髄髄膜瘤に対する新規胎児治療戦略
3. 学会等名 第19回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 周産期難治性神経疾患に対する自己羊水由来の間葉系幹細胞を用いた新規治療法の提案
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

〔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	落合 大吾 (Ochiai Daigo) (80348713)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授 (32612)	

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