

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09447

研究課題名(和文)漢方を用いた妊娠高血圧症候群を対象にしたDrug repositioning研究

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiology and development of new therapeutic agents for preeclampsia through complement inhibition

研究代表者

味村 和哉 (Mimura, Kazuya)

大阪大学・医学部附属病院・特任准教授(常勤)

研究者番号：50437422

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)：本研究では妊娠高血圧症候群(HDP)の発症機序に着目し、漢方薬ライブラリーを用いたin-vitro検討において胎盤・血管内皮からPIGF(placental growth factor)発現を促進する薬剤をスクリーニングし、胎盤・血管内皮両方からPIGF発現を促進する薬剤を見出し報告した。現在マウスの妊娠高血圧症モデルを用いて妊娠帰結についての評価を行っている。上記検討により、至適投薬量や投与時期・期間についても、検討を行う。さらに効果のある漢方に共通する生薬を抽出することで、より効果の高い生薬の組み合わせを探索中である。

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中でも妊娠高血圧腎症は胎児・母体死亡の主な原因となり全妊娠の5-8%に発症し分娩の高年化に伴い増加している。日本における妊娠高血圧症候群はHypertensive Disorders of Pregnancy(HDP)と改名され、決して軽症な病態はなく直ぐに治療に取り掛かるべき疾患だという啓発が進んでいる。未だ治療は分娩のみで薬物療法は確立していない。母体・胎児健康の為に治療薬開発に寄与する事は現在の周産期医学において非常に重要である。日本での臨床使用経験も長い安全性の高い漢方薬からDrug repositioningの手法を用いて新たな薬剤を見いだせれば非常に意義深い。

研究成果の概要(英文)：In this study, we focused on the pathogenesis of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP), and used a Kampo (Chinese herbal medicine) library to screen for drugs that promote PIGF (placental growth factor) expression from the placenta and vascular endothelium in an in-vitro study. We have discovered and reported a drug that promotes PIGF expression from both the placenta and vascular endothelium. We are currently evaluating the outcome of pregnancy using a mouse model of gestational hypertension. Based on the above studies, the optimal dosage, timing and duration of administration will also be considered. We are also searching for combinations of herbal medicines that are even more effective by extracting the herbal medicines that are common to effective Kampo drugs.

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(HDP) 血管新生因子 Placental growth factor 漢方薬 Drug repositioning

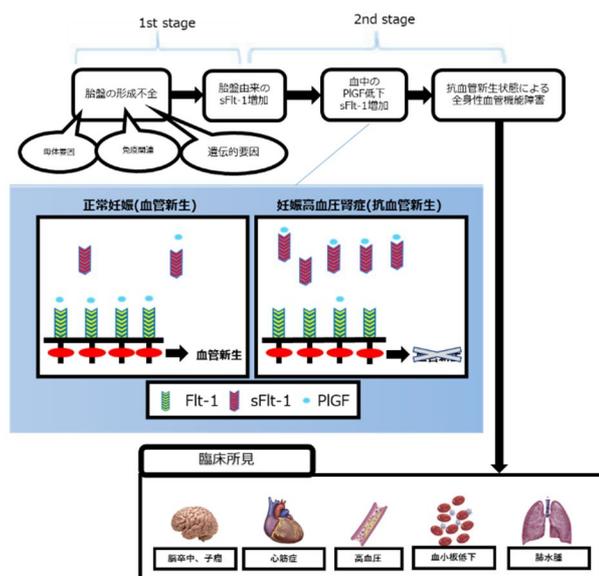
科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (Hypertensive Disorders in Pregnancy, 以下 HDP と略す) は、いまだ治療は分娩のみで薬剤療法は存在しない。そのため、HDP は早産の最も多い原因の一つとなっており、治療薬の開発は周産期医学において喫緊の課題である。

近年 HDP の発症機序としては、2-stage モデルが最有力である。Stage 1 では胎盤形成時期に胎盤栄養膜細胞層の子宮らせん動脈への侵入が不十分なために胎盤虚血が起こる。その結果、Stage 2 では胎盤から sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase) などの抗血管新生因子が放出され、VEGF や PlGF (placental growth factor) といった血管新生因子の働きを阻害する。この血管新生因子のアンバランスが血管内皮細胞障害を起こすことが HDP の病態の中心にあると考えられており [Tomimatsu T, Mimura K, Endo M et al. Hypertens Res. 2017;40:305-310.]、とくに sFlt1/PlGF 比のアンバランスは HDP の発症・予後予測に最も有用とされている。この発症機序に基づいた治療として、重症 HDP に対し sFlt1 を血漿交換で除去することも試みられているが実臨床で実施できる症例は限られる。また、sFlt1 が血管内皮細胞を障害するメカニズムについてもまだ不明な点も多く、VEGF や PlGF を阻害しているだけなのか、細胞への直接障害性があるのか謎は残されている。また同じ血管新生因子である VEGF の増加は副作用の面でリスクが高いが、PlGF を増加することはより安全性が高く実際 HDP 症状の改善も期待できる。一方、血管内皮障害においては補体抑制因子である補体因子 H (CFH) の関与、そして VEGF や PlGF の受容体である Flt1 を介してこれが誘導されることが報告されている。実際、研究協力者である大学院生の松山達也とともに行った我々のこれまでの検討において、血管内皮細胞において PlGF が CFH を誘導することを見出し、PlGF が低下することで補体が活性化し相乗的に血管内皮を障害することを見出した [Matsuyama T, Tomimatsu T, Mimura K, et al. J Reprod Immunol. 2021;145:103322.]。つまり PlGF が血管内皮を保護する最も重要な因子であり、PlGF 発現を促進することがより実臨床に則した HDP 治療の戦略と考える。

図1 2-stage theoryによる妊娠高血圧腎症発症



### 2. 研究の目的

Drug repositioning 研究とは、すでに治療経験がある既存薬の中から、現在使用されている作用機序とは別の新規作用機序を探索することで、別の病態に用いることのできる薬効を発見することである。妊婦に関しては、胎児への影響というものを考えた時に、実用性と安全面から考えて最も効率の良いアプローチである。今回、漢方薬ライブラリーを用いて HDP 治療に有効な薬剤探索を行う。現在臨床使用されている漢方薬のうち妊娠中に使用できるもの、高血圧や他の婦人科疾患に適応のあるものなど約 80 種類のライブラリーをすでに保有している。漢方薬は歴史もあり、その性質上妊娠中にも使用しやすく安全性の確認されている薬剤も多く、臨床応用も即可能と言って過言ではない。また漢方薬ライブラリーに含まれる生薬の数は 118 個にものぼり、今回はさらに効果のある生薬を検索しより効果の高い組み合わせを導き出すことを目的とする。PlGF は胎盤で主に産生されるが、母体の血管内皮などでも産生されており、それらが互いに循環することで胎盤形成や血管新生において相互に作用すると考えられている。しかし、現在のところその両方から PlGF 分泌を促進する薬剤は見出されてはいない。今回、胎盤でも母体血管内皮でも両方から PlGF を増加させる薬剤を導き出すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

HDP 治療において PIGF 発現を促進する戦略の下、血管新生能を有する既存漢方薬製剤と生薬を探索した。In-vitro モデルとしてヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) とヒト絨毛細胞 (TC) を用いた。臨床検体の取り扱いについて本学倫理委員会の承認の下、倫理委員会の指針に従い以下を施行した。

#### (1) PIGF 発現量による網羅的スクリーニング

HUVEC および TC を用いた培養系については既に過去の検討において施行の経験があり [Mimura K et al. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:464.e1-6.], 過去の報告の通りに行った。濃度を調整した各薬剤 (10 µg/ml・100 µg/ml・1mg/ml およびコントロールとして溶媒液) を投与 24 時間後に上清を採取し、PIGF 発現量を ELISA 法にて定量的に評価する。HUVEC と TC 両細胞において、コントロールと比較し 120%以上の増加を促す薬剤を選択した。さらに、上記で候補となった薬剤については PIGF mRNA 発現量について定量的解析を行った。

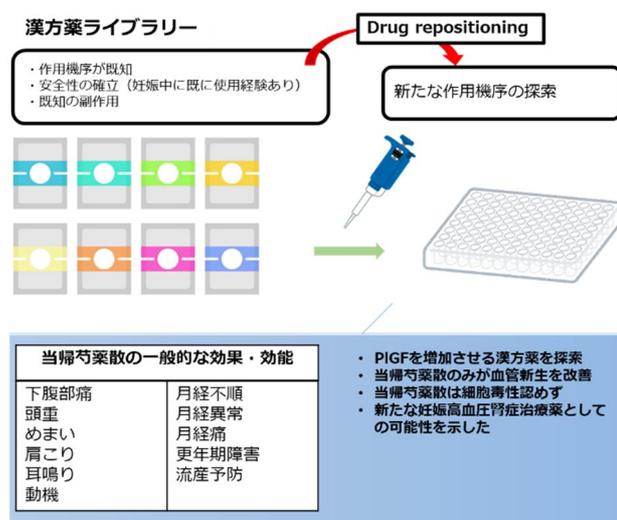
#### (2) HUVEC を用いた Wound healing assay と Tube formation assay

血管新生能を評価する目的で、広く行われているこれらのアッセイ系を用いて、前述の検討から導き出した薬剤に関して、血管新生能の検討を行った。

#### 3. HDP の母体血管内皮 in-vitro モデルを用いた新規薬剤による治療効果の検討

これまで我々は、HUVEC への sFlt1 投与により管腔形成能が低下することを証明し、HDP の母体血管内皮モデルを確立した [右図; Mimura K et al. Am J Obstet Gynecol. 2010;202:464.e1-6.]. このモデルを用いて、前述の検討で導き出した候補薬投与群と溶媒のみ投与した (コントロール) 群の 2 群に分け、管腔形成能 (血管新生能) について検討した。

図2 漢方薬によるDrug repositioning

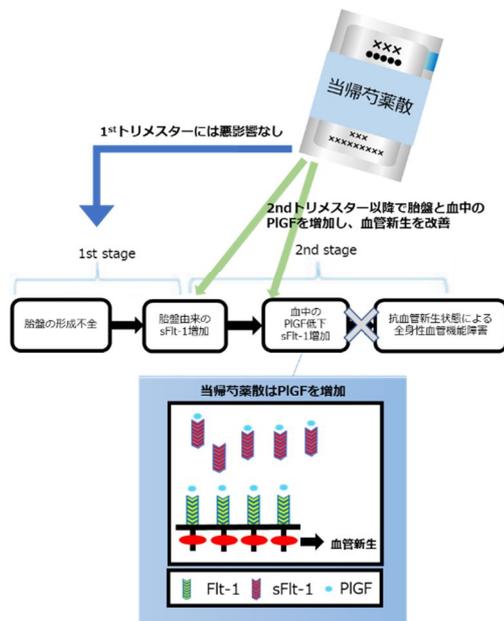


### 4. 研究成果

最初のスクリーニングの結果、PIGF 産生を対照より 120%以上促進する 21 種類の薬剤を抽出した。その選択した 21 種類の薬物(それぞれ 100 µg/mL の濃度)を用いて ELISA による測定を行い PIGF 値を 3 回測定した。PIGF の発現を最も誘導する薬剤は葛根湯、安中散、八味地黄丸、柴胡加竜骨牡蛎湯、小青竜湯、消風散、当帰芍薬散の 7 薬剤であった。細胞の生存率を検討するために、選択した薬剤の投与から 24 時間後に MTS アッセイを行い、コントロールと比較して、100 µg/ml 濃度の小青竜湯、消風散、当帰芍薬散では細胞生存率は低下させなかった。次に、Tube formation assay を利用して、3 薬剤 (小青竜湯、消風散、当帰芍薬散) の効果を検討した。毛細血管様構造数の増加は、当帰芍薬散の存在下では、コントロールと比較して有意に増加したが (P<0.05)、他の 2 薬剤では管腔形成は増加しなかった。ELISA を使用して、当帰芍薬散によって誘導される PIGF の発現をさまざまな濃度 (10、50、100、および 200 µg/mL) でアッセイしたところ、HUVEC からの PIGF 産生は、用量依存的に促進された。この効果は、検討したすべての濃度で有意であった。また、100 µg/ml で刺激した後の PIGF 誘導を測定するための時間経過実験も追加した。PIGF の誘導は、24 時間のインキュベーションまで時間経過とともに増加し続けた。また血管新生を阻害することが知られている sFlt1 の存在下での当帰芍薬散の影響を調べた。sFlt1 投与は、コントロールと比較して管腔形成を著しく阻害したが (P<0.05)、当帰芍薬散との同時投与により、sFlt1 の存在下で阻害された管腔形成が大幅に改善された (P<0.05)。また、当帰芍薬散は BeWo 細胞からの PIGF 産生を有意に促進した (P=0.001) が、初期絨毛細胞である HTR-8 細胞からは促進しなかった (P=0.33)。なお CCK-8 アッセイにおいて、BeWo 細胞 (P=0.75) および HTR-8 細胞 (P=0.31) の両方において細胞生存率には影響を与えなかった [Yagi K, Mimura K, Tomimatsu T, et al. PLoS One. 2020;15:e0244684.]. PIGF は妊娠初期で胎盤からの分泌

が多くなると sFlt-1 の分泌が多くなり、逆に HDP 発症に寄与するのではないかとことも報告されている。したがって、流産予防として使用されている当帰芍薬散は HDP 発症の観点からも妊娠初期から安全に使用できることを示唆すると考えている。現在マウスの妊娠高血圧症モデルを用いて妊娠帰結についての評価を行っている。上記検討により、至適投薬量や投与時期・期間についても、検討を行う。さらに効果のある漢方に共通する生薬を抽出することで、より効果の高い生薬の組み合わせを探索中である。

図3 当帰芍薬散の妊娠高血圧腎症治療薬としてのあらたな可能性



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Komatsu Reina, Mimura Kazuya, Matsuyama Tatsuya, Kawanishi Yoko, Nakamura Hitomi, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Severe hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome requiring differentiation of thrombotic microangiopathy: Four cases from a nationwide survey in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	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) 10.1111/jog.15949	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, Kawanishi Yoko, Toda Aska, Miyake Tatsuya, Hiramatsu Kosuke, Kimura Toshihiro, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Pregnancy outcomes in patients with IgA vasculitis with nephropathy (Henoch-Schonlein purpura nephritis) and those with IgA nephropathy: Childhood purpura nephritis is high risk for preeclampsia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension Research in Pregnancy	6. 最初と最後の頁 17~24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14390/jsshp.HRP2022-014	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 Suzuki Yoshikatsu, Matsubara Keiichi, Watanabe Kazushi, Tanaka Kanji, Yamamoto Tamao, Nohira Tomoyoshi, Mimura Kazuya, Suzuki Hirotsuda, Hamada Fumiaki, Makino Shintarou, Koide Keiko, Nishizawa Haruki, Naruse Katsuhiko, Mikami Yukiko, Kawabata Ikuno, Yoshimatsu Jun, Suzuki Kohta, Saito Shigeru	4. 巻 45
2. 論文標題 A multicenter prospective study of home blood pressure measurement (HBPM) during pregnancy in Japanese women	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1563~1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00992-3	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 Ohkuchi Akihide, Suzuki Hirota, Matsubara Keiichi, Watanabe Kazushi, Saitou Takuya, Oda Hideyuki, Obata Soichiro, Kondo Shinya, Noda Kiyoshi, Miyoshi Junya, Ikenoue Satoru, Nomiya Makoto, Seki Hiroyuki, Sukegawa Sachi, Ichigo Satoshi, Ando Hirofumi, Mimura Kazuya, Saito Shigeru	4. 巻 45
2. 論文標題 Exponential increase of the gestational-age-specific incidence of preeclampsia onset (COPE study): a multicenter retrospective cohort study in women with maternal check-ups at <20 weeks of gestation in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1679 ~ 1689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01013-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 Hirashima, C., Mimura, K., Ohmaru-Nakanishi, T., Kotera, K., Takahashi, K., Saito, S., Seki, H., Watanabe, K., Naruse, K., Makino, S., Metoki, H., Matsubara, S., Ichihara, A. Ohkuchi, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Prevalence of chronic hypertension and white coat hypertension in women presenting with at least one hypertension level onto to three consecutive measurements in a clinical setting at <20 weeks of gestation (JP-WCH1 study): A multicenter prospective cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertens Res Pregnancy	6. 最初と最後の頁 101-107
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 Suzuki, H., Takagi, K., Matsubara, K., Mito, A., Kawasaki, K., Nanjo, S., Mimura, K., Bokuda, K., Makino, S., Nakamoto, O., Ichihara, A. Seki, H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Maternal and perinatal outcomes according to blood pressure levels for prehyp ertension: A review and meta-analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research in pregnancy	6. 最初と最後の頁 29-39
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 Takagi, K., Nakamoto, O., Watanabe, K., Tanaka, K., Matsubara, K., Kawabata, I., Iriyama, T., Koide, K., Kondoh, E., Suzuki, H., Takahashi, N., Makino, S., Mimura, K., Mito, A., Takeda, J., Yamasaki, M., Saito, S., Ichihara, A.Seki, H	4. 巻 10
2. 論文標題 A Review of the Best Practice Guide 2021 for the Diagnosis and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research in pregnancy	6. 最初と最後の頁 57-73
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 Hayashida Harue, Nakamura Koji, Ukon Koto, Sato Kazuaki, Mimura Kazuya, Kakuda Mamoru, Toda Aska, Miyake Tatsuya, Hiramatsu Kosuke, Kimura Toshihiro, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Atypical preeclampsia before 20 weeks of gestation with multicystic placenta, hyperreactio luteinalis, and elevated sFlt-1/PIGF ratio as manifestations of fetal triploidy: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Reports in Women's Health	6. 最初と最後の頁 e00379 ~ e00379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crwh.2021.e00379	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, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Atypical preeclampsia without underlying disease and elevated sFlt-1/PIGF ratio	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 471 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15117	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 味村和哉	4. 巻 52
2. 論文標題 妊娠34 ~ 36週での非重症HDP 早期誘発	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 東京医学社 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1752-1755
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 Matsuzaki Shinya, Nagase Yoshikazu, Ueda Yutaka, Lee Misooja, Matsuzaki Satoko, Maeda Michihide, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 3
2. 論文標題 The association of endometriosis with placenta previa and postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Obstetrics &Gynecology MFM	6. 最初と最後の頁 100417 ~ 100417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajogmf.2021.100417	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 Nagase Yoshikazu, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Hara Takeya, Okada Aiko, Mimura Kazuya, Hiramatsu Kosuke, Kakigano Aiko, Nakatsuka Erika, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Placenta previa with posterior extrauterine adhesion: clinical features and management practice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-020-01027-9	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 Matsuzaki Shinya, Lee Misooja, Nagase Yoshikazu, Jitsumori Mariko, Matsuzaki Satoko, Maeda Michihide, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 A systematic review and meta-analysis of obstetric and maternal outcomes after prior uterine artery embolization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96273-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 Matsuyama Tatsuya, Tomimatsu Takuji, Mimura Kazuya, Yagi Kazunobu, Kawanishi Yoko, Kakigano Aiko, Nakamura Hitomi, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 145
2. 論文標題 Complement activation by an angiogenic imbalance leads to systemic vascular endothelial dysfunction: A new proposal for the pathophysiology of preeclampsia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103322 ~ 103322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2021.103322	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 Kobayashi Mariya, Nakagawa Satoshi, Kawanishi Yoko, Masuda Tatsuo, Maenaka Takahide, Toda Aska, Miyake Tatsuya, Hiramatsu Kosuke, Miyoshi Ai, Mimura Kazuya, Kimura Toshihiro, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 21
2. 論文標題 The RPOC long axis is a simple indicator for predicting the need of invasive strategies for secondary postpartum hemorrhage in either post-abortion or post-partum women: a retrospective case control study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-021-04083-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 Mimura Kazuya, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 47
2. 論文標題 Atypical preeclampsia with systemic lupus erythematosus and elevated soluble fms like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 4461 ~ 4466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15055	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, Nagase Yoshikazu, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Lee Misooja, Matsuzaki Satoko, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Antenatal diagnosis of placenta accreta spectrum after in vitro fertilization-embryo transfer: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88551-7	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 Mimura Kazuya	4. 巻 60
2. 論文標題 Reply to the letter to the editor: Conservative management for adherent placenta after live birth in angular or interstitial pregnancies: A new entity "angular placenta attachment"	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 584 ~ 584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2021.03.041	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 Hara Takeya, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Fujii Makoto, Matsuyama Tatsuya, Yagi Kazunobu, Kawanishi Yoko, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnosis, Management, and Therapy of Fetal Ovarian Cysts Detected by Prenatal Ultrasonography: A Report of 36 Cases and Literature Review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 2224 ~ 2224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics11122224	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, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Atypical preeclampsia without underlying disease and elevated sFlt-1/PlGF ratio	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 471 ~ 476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15117	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 Hayashida Harue, Nakamura Koji, Ukon Koto, Sato Kazuaki, Mimura Kazuya, Kakuda Mamoru, Toda Aska, Miyake Tatsuya, Hiramatsu Kosuke, Kimura Toshihiro, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 33
2. 論文標題 Atypical preeclampsia before 20 weeks of gestation with multicystic placenta, hyperreactio luteinalis, and elevated sFlt-1/PlGF ratio as manifestations of fetal triploidy: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Reports in Women's Health	6. 最初と最後の頁 e00379 ~ e00379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crwh.2021.e00379	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11件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Mimura K
2. 発表標題 Global panel on Clinical Challenges in Preeclampsia
3. 学会等名 ISSHP WORLD CONGRESS 2023.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mimura K, Komatsu R, Endo M, Kimura T
2. 発表標題 Severe preeclampsia and HELLP syndrome requiring plasmapheresis or dialysis: National survey in Japan
3. 学会等名 ISSHP WORLD CONGRESS 2023.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Wakui N, Mimura K, Kin S, Funatsu E, Tabuse M, Machimura S, Komatsu R, Okada A, Namakura H, Endo M, Kimura T
2. 発表標題 History of IgA vasculitis with nephropathy (Henoch-Schonlein purpura nephritis) can be a strong risk factor for preeclampsia.
3. 学会等名 ISSHP WORLD CONGRESS 2023.
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 味村 和哉
2. 発表標題 【教育講演】妊娠関連TMAの診断・治療のポイント HELLP症候群と補体介在性TMA(aHUS)
3. 学会等名 第75回中国四国産科婦人科総会ならびに学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 味村 和哉
2. 発表標題 【シンポジウム】「妊娠高血圧症候群の管理（産科的な立場から）：HDPの診療指針2021・日産婦GL2023のポイントと今後の改訂に向けて」
3. 学会等名 第33回腎と妊娠研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 林田はるえ, 中村幸司, 角田守, 三宅達也, 平松宏祐, 味村和哉, 遠藤誠之, 木村正.
2. 発表標題 妊娠18週に発症した重症妊娠高血圧症候群を契機に発見された胎児3倍体の一例
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 味村和哉, 富松拓治, 八木一暢, 松山達也, 中村仁美, 木村正
2. 発表標題 PIGFに基づくHDPの治療戦略
3. 学会等名 日本妊娠高血圧学会第41回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 祝 小百合, 味村 和哉, 遠藤 誠之, 川西 陽子, 三宅 達也, 富松 拓治, 木村 正
2. 発表標題 FGR症例に対する分娩誘発時のオキシトシン使用についての後方視的検討
3. 学会等名 第145回近畿産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手向 麻衣, 三宅 達也, 川西 陽子, 前中 隆秀, 平松 宏祐, 味村 和哉, 遠藤 誠之, 木村 正
2. 発表標題 当院における高安動脈炎合併妊娠8症例の周産期・新生児予後に関する検討
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 折出 唯志、川西 陽子、平松 宏裕、前中 隆秀、戸田 有朱香、三宅 達也、中村 幸司、味村 和哉、木村 敏啓、木村 正
2. 発表標題 計画分娩中に急激な凝固異常を合併するHELLP症候群を発症した1例
3. 学会等名 第144回日本周産期・新生児医学会総会ならびに学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金光 麻衣、中村 幸司、川西 陽子、前中 隆秀、戸田 有朱香、三宅 達也、平松 宏祐、味村 和哉、木村 敏啓、遠藤 誠之、木村 正
2. 発表標題 膀胱浸潤を疑う前置癒着胎盤に対する緊急帝王切開術の出血コントロールにREBOAが著効した1例
3. 学会等名 第144回日本周産期・新生児医学会総会ならびに学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 遠藤 誠之、味村 和哉 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 256
3. 書名 周産期のガイドライン深掘りドリル200問	

1. 著者名 八木 一暢(堺市立病院機構堺市立総合医療センター 産婦人科)、味村 和哉	4. 発行年 2023年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 6
3. 書名 【産婦人科漢方医学-基礎と臨床のエビデンス-】基礎研究における漢方のエビデンス 妊娠高血圧腎症に対する当归芍薬散の効果 婦人科の実際 (0558-4728) (2023.03)	

1. 著者名 小松 伶奈(大阪大学 大学院医学系研究科産科学婦人科学教室), 味村 和哉	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 【いま一番新しい妊娠高血圧症候群の助産ケア 妊娠中、分娩～産褥期、退院後の時期別におさえる生理学&ケーススタディ】《妊娠中》入院管理 ペリネイタルケア(0910-8718)(2023.07)	

〔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	富松 拓治 (Tomimatsu Takuji) (30346209)	大阪大学・大学院医学系研究科・招へい教授  (14401)	
研究分担者	遠藤 誠之 (Endo Masayuki) (30644794)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授  (14401)	
研究分担者	中村 仁美 (Nakamura Hitomi) (80467571)	大阪大学・大学院医学系研究科・助教  (14401)	

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