

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09540

研究課題名（和文）自然免疫からみた羊膜の維持・修復機構：前期破水の予防・治療をめざして

研究課題名（英文）Maintenance and repair of amnion from the perspective of innate immunity: for prevention and treatment of preterm prelabor rupture of fetal membranes

研究代表者

最上 晴太（Mogami, Haruta）

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：40378766

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）：前期破水は早産の主要な要因であり、その予防・治療法の開発が急務である。本研究では1) 羊膜には細菌の侵入を感知して、マクロファージによる感染防御機構が働いている、2) プロスタサイクリンが羊膜の治癒・再生に必要である、3) 子宮頸部のムチンが細菌の上行性感染を防止し早産の予防に重要、4) 羊膜の治癒には胎児マクロファージが破水部に遊走し、羊膜の上皮間葉転換を促進して羊膜を再生する、5) 子宮内出血では羊膜間葉細胞が筋線維芽細胞へと変化し、羊膜の線維化に寄与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の早産率は5-6%と近年改善がみられず、年間約5万人も早産で出生している。早産は新生児死亡の主要な要因であり、時に後遺症を残す。また早産にて出生すると、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、精神疾患など児の成長後の疾患リスクを増加させる。本研究により前期破水の病態の一端が解明され、また基礎研究により、損傷した羊膜の再生による前期破水の新たな治療法開発への道筋を作った。本研究結果により前期破水・早産を減らして周産期医療の向上を目指し、少子化の急激に進むわが社会へ貢献する。

研究成果の概要（英文）：Preterm prelabor rupture of fetal membranes is a leading cause of preterm birth, and it is urgent to develop the new methods to prevent and treat it. In this study, we demonstrated that 1) the amnion detects bacterial invasion and has a defense mechanism by macrophages, 2) prostacyclin is necessary for healing and regeneration of amnion, 3) mucins in the uterine cervix prevent ascending infection, 4) fetal macrophages migrate to the ruptured fetal membranes, and they promote epithelial-to-mesenchymal transition of the amnion to regenerate the damaged amnion, and 5) in intrauterine hemorrhage, amnion mesenchymal cells transform to into myofibroblasts which induce fibrosis of amnion.

研究分野：産科学、周産期医学

キーワード：羊膜 マクロファージ 創傷治癒・再生 上皮間葉転換 早産 前期破水

1. 研究開始当初の背景

妊娠 37 週未満に破水が生ずる前期破水は全妊娠の 1-3%に生じ、早産症例の 30-40%を占め早産の主要な原因となる。一方わが国の早産率は 5.7%と近年改善がみられず、年間約 5 万人も早産で出生している(わが国の人口動態統計 厚生労働省 2017 年)早産は新生児死亡の主要な要因であり、時に後遺症を残す。また早産にて低出生体重児で出生すると、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常など児の成長後の生活習慣病のリスクを増加させる(胎児プログラミング説)。さらに早産児では発達障害や統合失調症などの精神・神経疾患の発症が増加することも指摘されている。このように、前期破水・早産は医学的、社会的にも大きな問題であり、病態解明ならびに予防・治療法開発のための研究推進が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、(1)羊膜のリモデリングと恒常性の維持、(2)自然免疫による羊膜の修復機構の解析、(3)細胞外マトリックスによる前期破水の治療法の探索を行い、羊膜の修復機構の解明と前期破水の治療法の探索を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 羊膜のリモデリングと恒常性維持

子宮内感染は早産の原因の約 30%を占め、その原因のトップである。この感染によるストレスに対し、子宮内の自然免疫系がどのように応答しているのか探る。まずヒトの絨毛膜羊膜炎の卵膜を組織学的に観察し、好中球、マクロファージなどの局在と数を定量し、酸化ストレスによる損傷(8-OHdG 免疫染色)状態を評価する。一方、修復については羊膜におけるトリクローム染色によるコラーゲンの増加、上皮間葉転換(E-cadherin, vimentin 免疫染色)、細胞増殖(Ki67)の評価を行い、さらに細胞外マトリックスのリモデリングを観察する。一方、LPS 投与によるマウス子宮内感染モデルを作成し、卵膜への好中球、マクロファージの遊走、炎症性サイトカインの推移、細胞外マトリックス蛋白の発現を経時的に定量し、一方で損傷された羊膜の修復を組織学的に観察する。これら一連の実験により羊膜の恒常性の維持と修復機構を解明する。

(2) 胎生期マクロファージ欠損マウスを用いた自然免疫による羊膜の修復機構の解析

我々の作製した胎生期マクロファージコンディショナルノックアウトマウスを用いて、破膜部羊膜における細胞増殖、上皮間葉転換、マクロファージの食食やマトリックスメタプロテナーゼによる細胞外マトリックスのリモデリングを組織学的に解析する。これらの解析により、体内でのマクロファージによる羊膜治癒の分子メカニズムを解明する。

(3) 細胞外マトリックスによる前期破水の治療法の探索

組織修復においては、細胞外マトリックス環境が重要である。ハイドロジェルに成長因子などを混ぜることにより、卵膜の治癒が促進されるかなど、様々な細胞外マトリックス基材を用いて、治療への応用を探索する。

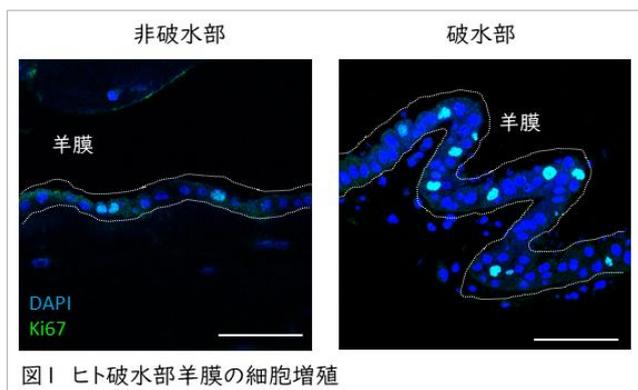
一方、子宮内出血の妊娠マウスモデルを作成し、卵膜の細胞外マトリックスの変化について観察する。

4. 研究成果

(1) 羊膜のリモデリングと恒常性維持

まずヒトの感染(絨毛膜羊膜炎)を伴った破水症例を組織学的に観察した。すると破水部では非破水部に比較して Ki67 陽性の羊膜上皮細胞が増加していた(図 1)。これは感染ストレスを受けた羊膜が再生・増殖することを示している。

次に、エンドトキシンである Lipopolysaccharides (LPS)をマウスが早産しない量で調整し(30 ng/胎仔、6 胎仔/母獣に投与)、妊娠マウス子宮内



感染モデルを作製した。するとLPS投与4時間後にまず炎症性サイトカインのIL-1 β , IL-6, TNFが増加し始めた。それに遅れて24時間後より炎症細胞が羊膜に増加し、F4/80陽性マクロファージも増加していた(図2)。さらにKi67陽性の羊膜上皮細胞も増加していた。以上より羊膜には細菌の侵入を感知して自然免疫(主にマクロファージ)による感染防御機構が働いていることが確認された。現在、本研究を進展させ、羊膜の損傷については羊膜上皮のtight junctionの変化について解析中であり、さらに生菌(E-coli)による感染防御機構へと解析を進めている。2024年末には、我々の作製したマクロファージ欠損マウスを用いて、マクロファージによる羊膜の感染防御機構を解析予定としている。

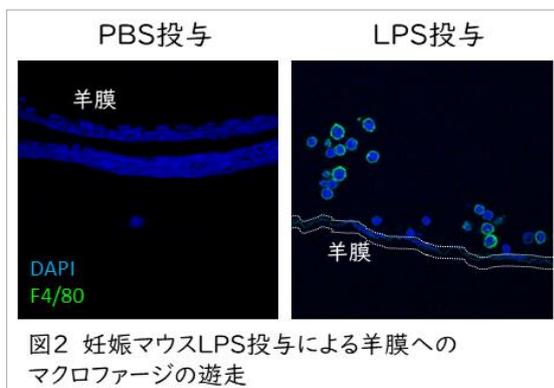


図2 妊娠マウスLPS投与による羊膜へのマクロファージの遊走

次に、羊膜における炎症が、どのように修復過程に関与しているかを考えるため、プロスタサイクリンと羊膜の治癒・再生についても研究を新たに進めた。プロスタグランジン(PG)は子宮内では主に羊膜で産生され、子宮収縮や子宮頸管熟化といった分娩の鍵となる分子である。一方でプロスタサイクリン(PGI2)は血管や骨などで組織再生に関与することが報告されている。まずマウス前期破水モデルでは、破水時に羊膜でPG産生の律速酵素であるCOX-2(PTGS2)やprostacyclin synthase(PTGIS)の遺伝子発現の増加と、PGI2が増加することを見出した(図3)。

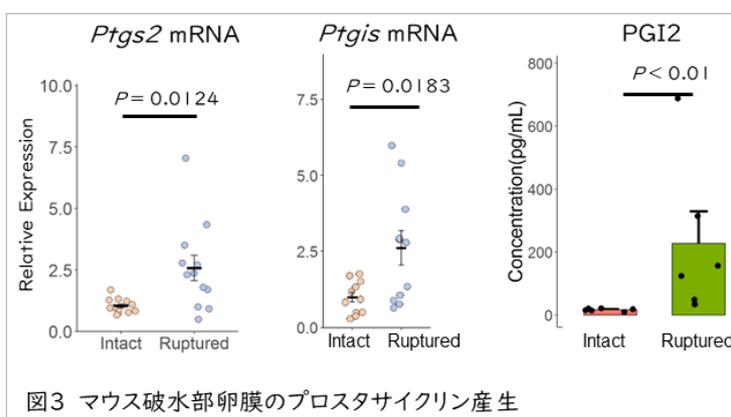


図3 マウス破水部卵膜のプロスタサイクリン産生

さらにPG産生を抑制するインドメタシンやPGI2受容体アンタゴニストを投与すると羊膜の治癒が不良となることを見出し、PGI2アナログは羊膜の治癒を改善した。つまりPGI2が羊膜の治癒・再生に必要であるということを見出し、現在、旭川医科大学薬理学教室より提供されたPGI2受容体欠損マウスを用いて実験を進めている。本研究成果は、2022年の日本・炎症再生医学会、胎盤学会で大学院生の高倉賢人氏が発表し、それぞれ優秀演題賞、相馬賞を受賞した。

一方、子宮内環境は子宮頸部で外界より守られている。このため本テーマから派生して、子宮頸部の感染防御機構について研究を行った。まず子宮頸部が欠損する広汎子宮頸部切除術(トラケレクトミー)後妊娠と正常妊娠における妊娠中期の腔分泌物中の蛋白をプロテオミクスにより網羅的に比較解析した。その結果、26種類の蛋白がトラケレクトミー後妊娠の腔分泌物中で有意に低下しており、その中に粘液関連蛋白であるMUC5B、MUC5ACを含んでいた。さらにマウス腔内への大腸菌投与による上向き感染モデルでは、MUC5B、MUC5ACを豊富に含む頸管粘液に大腸菌がトラップされ、子宮内への感染を防御していた(Ueda, Mogami, et al. JCEM, 2022)。さらに子宮頸部を一部切除する円錐切除後の妊娠中期腔分泌物サンプルを回収しプロテオミクス解析した。早産13例と正常産13例で比較し、早産群の腔分泌物中で有意にMUC5B、MUC5AC含有量が低下していた(図4)(Ueda, Mogami, et al. American Journal of Reproductive Immunology, 2024)。これらの結果より、子宮頸部のムチンが細菌の上行性感染を防ぎ、早産の予防に重要であることが示された。本研究成果は、2022年日本産科婦人科学会学術講演会で大学院生の上田優輔氏により発表され、Congress Awardと優秀論文賞を獲得した。

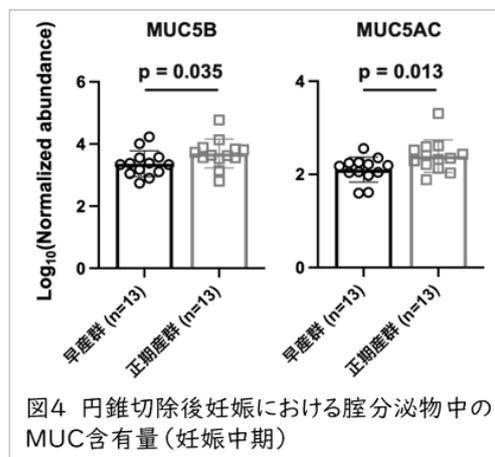


図4 円錐切除後妊娠における腔分泌物中のMUC含有量(妊娠中期)

(2) 胎生期マクロファージ欠損マウスを用いた自然免疫による羊膜の修復機構の解析

まずヒト破水部の羊膜を組織学的に観察すると、破水部ではCD68⁺CX3CR1⁺マクロファージが増加していた(図5)。さらに破水部の羊膜上皮細胞層にVimentin⁺, N-cadherin⁺細胞が出現しており、ヒト破水部でも上皮間葉転換(EMT)が生じていることを確認した(図6)。

次に我々はタモキシフェン誘導型 Cre-loxP システムを用いた胎仔マクロファージ欠損マウスを作製した。本マウスでは母体のマクロファージは欠損せず、胎仔CX3CR1⁺マクロファージが欠損することを確認した。このモデルを用いて妊娠15日目に破水させると、マクロファージを有する野生型の胎仔では、破水部に羊膜細胞の増殖がみられ創傷治癒していたが、マクロファージ欠損胎仔では、羊膜の治癒が著明に低下した(図7)。さらにマクロファージ欠損胎仔では羊膜上皮細胞にEMTが生じず、Smad3のリン酸化もみられなかった(図8)。

次にヒトマクロファージと羊膜上皮細胞の相互作用を確認するため、共培養系を使用した。Migration assayにより、ヒト羊膜上皮細胞の遊走はマクロファージと共培養をすると促進され、scratchした辺縁には上皮細胞が紡錘型の間葉細胞様に変化していることが確認できた。さらに上皮細胞の一部にはvimentin⁺, N-cadherin⁺の間葉細胞が出現し、EMTが生じていることが観察された。さらにマクロファージからはTGF-β1が産生されており、TGF-β1を羊膜上皮細胞に投与してmigration assayを行うとやはり上皮細胞の遊走が促進され、このときvimentin⁺細胞が新たに出現し、上皮細胞ではCDH2, vimentin, SNAI1, SNAI2, ZEB2 mRNAの発現が増加し、EMTが生じていることがわかった。またTGF-β阻害剤を用いてマクロファージと羊膜上皮細胞の共培養を行うと、上皮細胞の遊走が完全に抑制された。ウェスタンブロットでは、TGF-β1投与により羊膜上皮細胞のSmad3のリン酸化が促進された。そこでヒトおよびマウスの破水部羊膜の上皮細胞層を見返すと、やはり上皮細胞にSmad3のリン酸化が確認できた。最後に妊娠マウスにTGF-β阻害剤を投与して破水させると、羊膜の治癒が著明に低下した。

以上より、前期破水は無菌的な状況では羊膜が治癒するポテンシャルを有することが明らかになった。このメカニズムとして、羊膜の治癒・再生には胎児マクロファージが破水部に遊走してTGF-βを放出し、このTGF-βが羊膜上皮細胞のEMTを促進して、羊膜を再生することを解明した(図9)。本研究は2022年にScience Signalingに発表した(Kawamura, Mogami, et al.

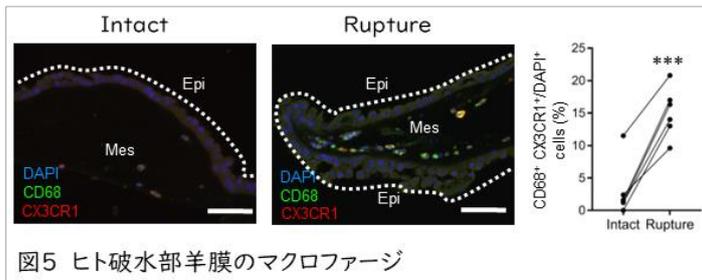


図5 ヒト破水部羊膜のマクロファージ

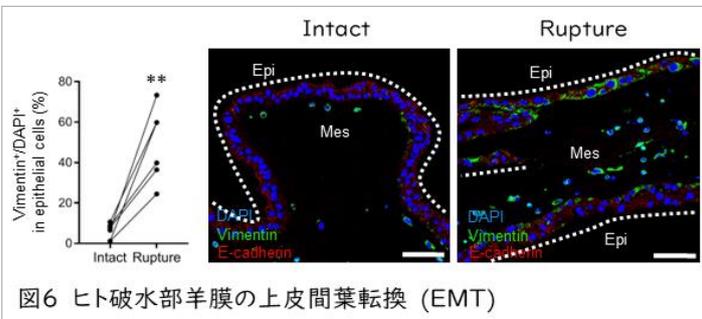


図6 ヒト破水部羊膜の上皮間葉転換 (EMT)

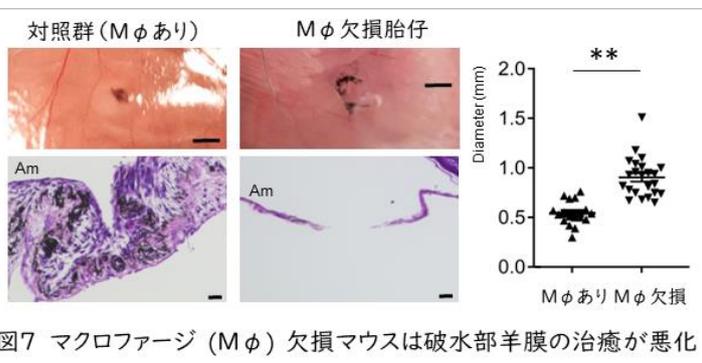


図7 マクロファージ (Mφ) 欠損マウスは破水部羊膜の治癒が悪化

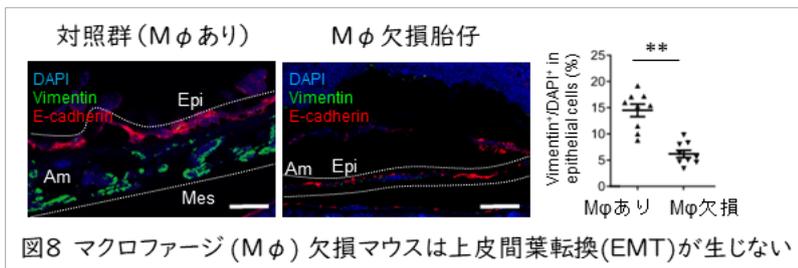


図8 マクロファージ (Mφ) 欠損マウスは上皮間葉転換(EMT)が生じない

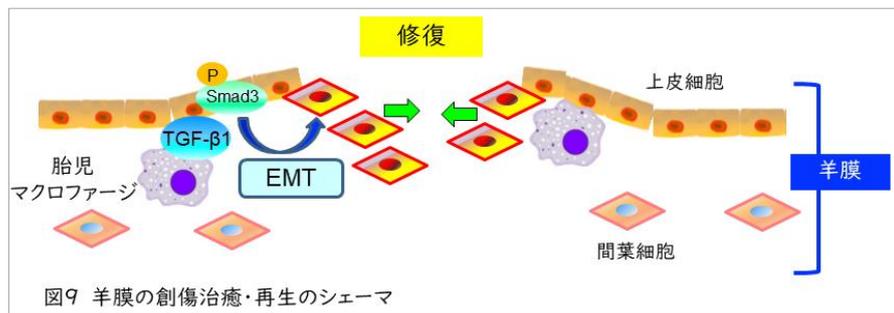


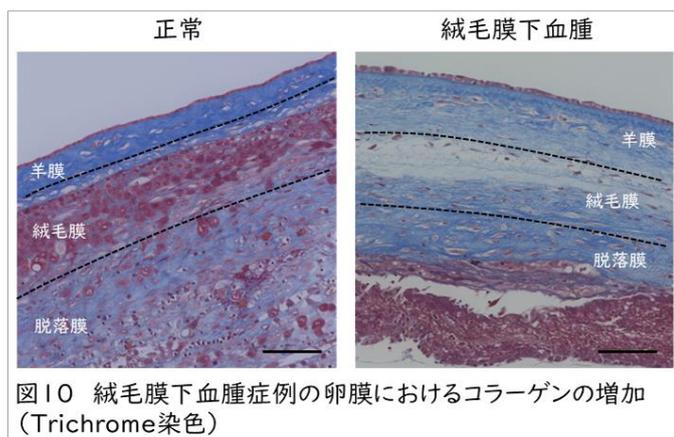
図9 羊膜の創傷治癒・再生のシエマ

Science Signaling 2022)。さらに本研究成果は Science 誌の Research Highlight の巻頭で紹介された <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.ade8473>。

(3) 細胞外マトリックスによる前期破水の治療法の探索

細胞外マトリックス基材を用いた生体内での破水部羊膜の修復の実験は、期間内に終了できなかつたため、2024 年度以降に施行予定である。

絨毛膜下血腫は胎嚢周囲の子宮内出血であり、早産、前期破水のリスクを高める。このメカニズムを探るため、まず妊娠中期のヒト絨毛膜下出血症例では、羊膜上皮細胞が剥離し卵膜が壊死しているのみならず、卵膜の線維化が著明に増加していた (図 10)。またこの卵膜障害部位には CD68⁺CD163⁺CD206⁺ の M2 マクロファージが多数集簇していた。さらに絨



毛膜下血腫の部位には、羊膜間葉細胞層で α -smooth muscle actin (α -SMA) 陽性の筋線維芽細胞が多数出現し、一方羊膜上皮細胞層には、vimentin 陽性細胞が出現し、上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) が生じていることを見出した。以上より、**子宮内出血では羊膜間葉細胞がマクロファージにより筋線維芽細胞へと変化し、羊膜のコラーゲン増加と線維化に寄与**していることが示唆された。一般には、障害組織の線維化は創傷治癒過程にみられる生体応答である。しかし過度の細胞外マトリックス蛋白の蓄積は、例えば肝硬変や肺線維症のように組織構造の破壊や臓器機能を消失させる。絨毛膜血腫は、この過度の細胞外マトリックス蛋白の蓄積に相当すると考えられ、羊膜の脆弱化により破水のリスクを増加させていると考えられる。本研究は 2024 年度以降もマウス子宮内出血モデルを確立して継続予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yu Sae, Tani Hirohiko, Chigusa Yoshitsugu, Kawamura Yosuke, Kondoh Eiji, Mandai Masaki, Mogami Haruta	4. 巻 62
2. 論文標題 Residual amniotic fluid volume predicts the sealing of preterm prelabor rupture of fetal membranes in the pre- and periviable period	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 543 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2022.09.016	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 Inohaya Asako, Chigusa Yoshitsugu, Takakura Masahito, Ito Shingo, Kim Min-A, Matsuzaka Yu, Yasuda Eriko, Ueda Yusuke, Kawamura Yosuke, Takamatsu Shiro, Mogami Haruta, Takashima Yasuhiro, Mandai Masaki, Kondoh Eiji	4. 巻 110
2. 論文標題 Shear stress in the intervillous space promotes syncytial formation of iPS cells-derived trophoblasts	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 300 ~ 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/ioad143	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 Nishikawa Shoko, Taki Mana, Okamoto Haruko, Kawamura Yosuke, Chigusa Yoshitsugu, Tomotaki Seiichi, Mandai Masaki, Mogami Haruta	4. 巻 49
2. 論文標題 The prognosis of neonatal respiratory status within three years after birth in chronic abruption oligohydramnios sequence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2649 ~ 2655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15755	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 Ueda Yusuke, Mogami Haruta, Kawamura Yosuke, Takakura Masahito, Inohaya Asako, Yasuda Eriko, Matsuzaka Yu, Chigusa Yoshitsugu, Ito Shinji, Mandai Masaki, Kondoh Eiji	4. 巻 107
2. 論文標題 Cervical MUC5B and MUC5AC are Barriers to Ascending Pathogens During Pregnancy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 3010 ~ 3021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgac545	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 Kawamura Yosuke, Mogami Haruta, Yasuda Eriko, Takakura Masahito, Matsuzaka Yu, Ueda Yusuke, Inohaya Asako, Kawasaki Kaoru, Chigusa Yoshitsugu, Mandai Masaki, Kondoh Eiji	4. 巻 15
2. 論文標題 Fetal macrophages assist in the repair of ruptured amnion through the induction of epithelial-mesenchymal transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eabi5453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.abi5453	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 Takahiro Motoki, Yoshitsugu Chigusa, Seiichi Tomotaki, Yosuke Kawamura, Mana Taki, Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Haruta Mogami	4. 巻 5
2. 論文標題 Clinical Features of Neurodevelopmental Outcomes in Children with Preterm Severe Fetal Growth Restriction: A Retrospective Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 341 ~ 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2022-0047	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 Himoto Yuki, Fujimoto Koji, Kido Aki, Otani Satoshi, Matsumoto Yuka Kuriyama, Mogami Haruta, Nakao Kyoko Kameyama, Kurata Yasuhisa, Moribata Yusaku, Chigusa Yoshitsugu, Minamiguchi Sachiko, Mandai Masaki, Nakamoto Yuji	4. 巻 56
2. 論文標題 Risk Stratification for Pregnancies Diagnosed With Fetal Growth Restriction Based on Placental MRI	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1650 ~ 1658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.28298	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 Ohtsuki, Yoshitsugu Chigusa, Haruta Mogami, Akihiko Ueda, Kaoru Kawasaki, Ken Yamaguchi, Masaki Mandai, Eiji Kondoh	4. 巻 61
2. 論文標題 The effect of celecoxib for treatment of preterm labor on fetuses during the second trimester of pregnancy: A pilot case series	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Taiwan J Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 277-281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2022.02.015.	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 Megumi Aki, Miyu Katsumata, Koji Yamanoi, Akihiko Ueda, Baku Nakakita, Hirohiko Tani, Kaoru Kawasaki, Yoshitsugu Chigusa, Haruta Mogami, Masaki Mandai, Eiji Kondoh	4. 巻 61
2. 論文標題 The significance of clinical symptoms of subchorionic hematomas, "bleeding first", to stratify the high-risk subgroup of very early preterm delivery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Taiwan J Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 243-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2022.02.011	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 Sato Mai, Inohaya Asako, Yasuda Eriko, Mogami Haruta, Chigusa Yoshitsugu, Kawasaki Kaoru, Kawamura Yosuke, Ueda Yusuke, Takai Hiroshi, Mandai Masaki, Kondoh Eiji	4. 巻 11
2. 論文標題 Three-dimensional human placenta-like bud synthesized from induced pluripotent stem cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93766-9	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 Chigusa Yoshitsugu, Mogami Haruta, Minamiguchi Sachiko, Kido Aki, Ishida Ayami, Kurata Yasuhisa, Yasuda Eriko, Kawasaki Kaoru, Horie Akihito, Yamaguchi Ken, Mandai Masaki, Kondoh Eiji	4. 巻 20
2. 論文標題 Chronic abruptio-oligohydramnios sequence (CAOS) revisited: possible implication of premature rupture of membranes	5. 発行年 2021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) 10.1080/14767058.2021.1929159	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 Mogami Haruta	4. 巻 48
2. 論文標題 Mini review: Wound healing of amnion and macrophages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 563~567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15161	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 最上晴太、近藤英治	4. 巻 89
2. 論文標題 前期破水・早産と血液凝固線溶	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 121-126
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 無
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 最上晴太、近藤英治	4. 巻 88
2. 論文標題 前置胎盤	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1183-1188
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 無
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 最上晴太、近藤英治	4. 巻 75
2. 論文標題 胎盤位置異常 (前置胎盤・低置胎盤) における帝王切開術を行うにあたっての患者説明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 99-104
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 無
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27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Mogami H
2. 発表標題 Fetal macrophages assist the healing of ruptured fetal membranes
3. 学会等名 109th Annual Congress of KSOG & 28th Seoul International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kawamura Y, Mogami H, Matsuzaka S, Matsuzaka Y, Yasuda E, Inohaya A, Takakura M, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Fetal Macrophages Assist in the Repair of Ruptured Amnion through the Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition
3. 学会等名 71st SRI Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuda E, Mogami H, Matsuzaka Y, Inohaya A, Takakura M, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Subchorionic hematoma induces epithelial mesenchymal transition and myofibroblasts in amnion
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takakura M, Mogami H, Matsuzaka Y, Yasuda E, Inohaya A, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Prostacyclin stimulates the healing of ruptured fetal membranes
3. 学会等名 第75回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安田枝里子, 最上晴太, 松坂直, 松坂優, 猪早阿紗子, 高倉賢人, 千草義継, 万代昌紀
2. 発表標題 絨毛膜下血腫は羊膜間葉細胞を筋線維芽細胞(myofibroblasts)に変化させる
3. 学会等名 第31回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松坂優、最上晴太、松坂直、安田枝里子、猪早阿紗子、高倉賢人、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 前期破水において羊膜上皮細胞は破水部で増殖能が増加する
3. 学会等名 第31回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高倉賢人、最上晴太、松坂優、安田枝里子、猪早阿紗子、上田優輔、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 卵膜治癒におけるプロスタサイクリンの関与
3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高倉賢人、最上晴太、松坂 優、安田枝里子、猪早阿紗子、上田優輔、川村洋介、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 羊膜治癒におけるプロスタグランジンI2の関与
3. 学会等名 第43回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田枝里子、最上晴太、松坂 優、猪早阿紗子、高倉賢人、上田優輔、川村洋介、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 絨毛膜下血腫は羊膜の上皮間葉転換を生じる
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高倉賢人, 最上晴太, 松坂 優, 安田枝里子, 猪早阿紗子, 上田優輔, 川村洋介, 千草義継, 万代昌紀
2. 発表標題 羊膜の治癒におけるプロスタグランジン 12 の関与
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田優輔, 最上晴太, 松坂 優, 安田枝里子, 猪早阿紗子, 高倉賢人, 川村洋介, 千草義継, 近藤英治, 万代昌紀
2. 発表標題 子宮頸管内の MUC5B と MUC5AC は上行性感染を防御し早産予防に寄与する
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuda E, Mogami H, Matsuzaka Y, Inohaya A, Takakura M, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Subchorionic hematoma promotes epithelial-mesenchymal transition of amniotic epithelial cells
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takakura M, Mogami H, Matsuzaka Y, Yasuda E, Inohaya A, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 The role of prostaglandins in the healing of fetal membranes
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ueda Y, Mogami H, Takakura, Matsuzaka Y, Yasuda E, Inohaya A, Kawamura Y, Chigusa Y, Kondoh E, Mandai M
2. 発表標題 Cervical MUC5B and MUC5AC protect pregnant uterus from ascending pathogens
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuzaka Y, Mogami H, Yasuda E, Inohaya A, Takakura M, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Amnion epithelial cells can potentiate the proliferation in cases with preterm premature rupture of membrane (pPROM) and bulging fetal membranes
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安田枝里子、最上晴太、松坂優、猪早阿紗子、高倉賢人、上田優輔、川村洋介、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 絨毛膜下血腫による羊膜の変化
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高倉賢人、最上晴太、松坂優、安田枝里子、猪早阿紗子、川村洋介、上田優輔、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 卵膜治癒におけるプロスタサイクリンの役割
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuda E, Mogami H, Matsuzaka Y, Inohaya A, Takakura M, Ueda Y, Kawamura Y, Chigusa Y, Mandai M
2. 発表標題 Changes in the fetal membranes due to subchorionic hematoma
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 最上晴太
2. 発表標題 産科診療ガイドライン2020を 踏まえた産科救急
3. 学会等名 第63回日本母性衛生学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 最上晴太
2. 発表標題 前期破水の発症メカニズムとその治癒の可能性 シンポジウム 妊娠維持のための胎芽・胎児環境解析の進歩
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawamura Y, Mogami H, Yasuda E, Inohaya A, Ueda Y, Kawasaki K, Chigusa Y, Kondoh E, Mandai M
2. 発表標題 CX3CR1-positive fetal macrophages promote the healing of ruptured amnion through TGF- 1-mediated epithelial-mesenchymal transition
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 Ueda Y, Mogami H, Yasuda E, Inohaya A, Kawamura Y, Kawasaki K, Chigusa Y, Kondoh E, Mandai M
2. 発表標題 Mucus-associated proteins are required for maintenance of pregnancy
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 Inohaya A Chigusa Y, Kondoh E, Yasuda E, Takakura M, Ueda Y, Kawamura Y, Io S, Kawasaki K, Mogami H, Mandai M
2. 発表標題 High shear stress may damage the intervillous trophoblasts and induce endothelial dysfunction
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 川村洋介, 最上晴太, 安田枝里子, 猪早阿紗子, 高倉賢人, 上田優輔, 千草義継, 近藤英治, 万代昌紀
2. 発表標題 羊膜中のマクロファージはTGF- β 1を介した上皮間葉転換により破水部の治癒を促進する
3. 学会等名 第42回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川村洋介, 最上晴太, 安田枝里子, 猪早阿紗子, 高倉賢人, 上田優輔, 川崎薫, 千草義継, 近藤英治, 万代昌紀
2. 発表標題 CX3CR1陽性マクロファージはEMTを誘導して破水した羊膜の治癒を促進する
3. 学会等名 第57回日本周産期新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高倉賢人, 最上晴太, 松坂優, 安田枝里子, 猪早阿紗子, 上田優輔, 川村洋介, 千草義継, 万代昌紀
2. 発表標題 羊膜再生におけるプロスタグランジンの役割についての検討
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会・第39回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安田枝里子, 最上晴太, 松坂優, 猪早阿紗子, 高倉賢人, 上田優輔, 川村洋介, 千草義継, 近藤英治, 万代昌紀
2. 発表標題 絨毛膜下血腫は羊膜の上皮間葉転換を生じる
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会学術集会・第39回日本絨毛性疾患研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 川村洋介、最上晴太	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 240
3. 書名 前期破水（私の管理） これからの助産師必携 見逃せない妊娠中の疾患30	

1. 著者名 最上晴太 編：吉川史隆、大須賀穰、杉山隆	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 298
3. 書名 前期破水 産科婦人科疾患最新の治療2022-2024	

1. 著者名 最上晴太 近藤英治 編：藤井知行、永松 健	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 392
3. 書名 帝王切開 分娩・産褥期の正常と異常 / 周産期感染症	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 早産および陣痛誘発成功を予測する15-PGDHテストスティック	発明者 最上晴太, 上田優輔, 近藤英治, 伴野由季, 岩澤大二郎, 黒川祐人	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/32442	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 妊婦治療に関する技術開発	発明者 最上晴太、近藤英 治、上田優輔、伴野 由季、岩澤大二郎、	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-140023	取得年 2021年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

「健康な赤ちゃんを：前期破水・早産を減らす」 https://research.kyoto-u.ac.jp/documentary/d033/

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	近藤 英治 (Kondoh Eiji) (10544950)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	千草 義継 (Chigusa Yoshitsugu) (80779158)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

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