

令和 3 年 6 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11241

研究課題名(和文)胎盤機能における胎盤由来間葉系幹細胞・エクソソームの役割と臨床的意義に関する研究

研究課題名(英文)Placenta-derived mesenchymal stem cell and exosome in placental function

研究代表者

三浦 清徳(MIURA, Kiyonori)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：00363490

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)：妊娠末期の健常妊婦の胎盤組織から胎児成分である絨毛膜板(CP)および絨毛(CV)と母体成分である脱落膜(DB)とを分離し、それぞれ間葉系幹細胞(MSC)の初代培養を行った。そして、CP-MSC、CV-MSCならびにDB-MSCにおける妊娠関連microRNAの発現パターンを明らかにした。さらに胎盤由来MSCを用いてmiR-518bによって調節され、妊娠高血圧腎症の病態形成に関与していると報告されている13個の候補遺伝子を同定した。母体血漿中の妊娠関連microRNAの妊娠経過に伴う基準値を決定した。この基準値を用いて、正常妊娠と妊娠高血圧症候群とを高い精度で区別できることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎盤由来MSCにおける妊娠関連microRNAと病態形成との詳細な分子機序についてはさらなる研究が必要であるが、胎盤由来MSCを利用することで妊娠関連疾患の分子メカニズムの解明に有用なツールとなりうることが示唆された。そして、母体血漿中の妊娠関連microRNAを定量化することが妊娠高血圧症候群の病態評価につながる可能性が示唆された。本研究の成果は、産科疾患の病態解明ならびに早期診断に貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：We isolated and expanded adequate numbers of cells with characteristic features of mesenchymal stem cells (MSCs) from the chorionic plate (CP-MSCs), chorionic villi (CV-MSCs), and decidua basalis (DB-MSCs) of human term placental tissues. All placenta-derived MSCs expressed pregnancy-associated C14MC microRNA (miRNA) (miR-323-3p). Interestingly, the placenta-specific C19MC miRNAs (miR-518b and miR517a) were clearly expressed in CP-MSCs and CV-MSCs of foetal origin. High-efficiency siRNA transfection was confirmed in twice-passaged CV-MSCs with little toxicity, and microarray analysis was used to screen for miR-518b target genes. Subsequently, we determined the reference values for circulating pregnancy-associated placental miRNAs on C19MC in maternal plasma throughout pregnancy. The reference values for circulating pregnancy-associated placental miRNAs in maternal plasma may contribute to the prediction of a preeclampsia before the onset of disease.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：胎盤 妊娠 間葉系幹細胞 妊娠高血圧腎症 microRNA 母体血漿

1. 研究開始当初の背景

妊娠・分娩管理において精度の高い産科疾患の発症リスク推定や胎盤機能評価を可能にすることは、周産期医療レベルの向上につながり、社会的にも多大な恩恵をもたらす。しかし、胎児心拍数図、超音波検査および妊娠中に産生されるホルモン（E3 および human placental lactogen:hPL）測定などの現在の検査方法ではその推定精度に限界がある。

一方、近年、研究代表者は、母体血中に流入している胎盤由来 microRNA を同定し、それらは母体血を通じて非侵襲的に得られる胎盤の分子情報であり、胎盤由来 microRNA 流入量による胎盤機能評価ならびに産科疾患の発症予知への臨床応用が期待されている。これまでの研究代表者の研究成果でも、母体血漿中の胎盤特異的 mRNA/microRNA 流入量の変化と様々な産科疾患の病態との関連が明らかになり、母体血漿中の胎盤特異的 mRNA/microRNA は産科疾患の病態を評価する分子マーカーになりうるということが報告されている。しかし、母体血中を循環している胎盤特異的 microRNA がどのように生体内で機能して胎盤機能不全や産科疾患の分子病態を形成しているのか未だ不明であり、その解明には胎盤由来の細胞レベルでの胎盤特異的 microRNA の分子機構を解析する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの研究代表者の研究成果を発展させて、胎盤由来の細胞として胎盤由来間葉系幹細胞（MSC）に着目し、それらの産科疾患の病態における役割を明らかにすることで産科疾患発症リスクの推定および胎盤機能の分子診断、治療法開発への応用を目指す。目的達成のための期間内の具体的な研究項目を以下に挙げる。

(1)MSC からのアプローチ

胎盤組織の各部位から MSC を初代培養し、妊娠関連 microRNA の発現解析および胎盤由来 MSC におけるその調節機構について検討した。

(2)母体血漿中 cell-free microRNA からのアプローチ

母体血漿中における妊娠関連 microRNA 定量化を臨床応用するためには、その基準値が必要であり、本研究では、母体血漿中妊娠関連 microRNA 量の妊娠中の基準値を求め、妊娠高血圧症候群における臨床的有用性について検討した。

3. 研究の方法

本研究は倫理委員会の承認と妊婦の同意を得て実施された。

(1)MSC からのアプローチ

妊娠末期の健常妊婦の胎盤組織から胎児成分である絨毛膜板（CP）および絨毛（CV）と母体成分である脱落膜（DB）とを分離し、それぞれ MSC の初代培養を行った（図1）。CP-MSC、CV-MSC ならびに DB-MSC を用いて以下の3項目について検討した。

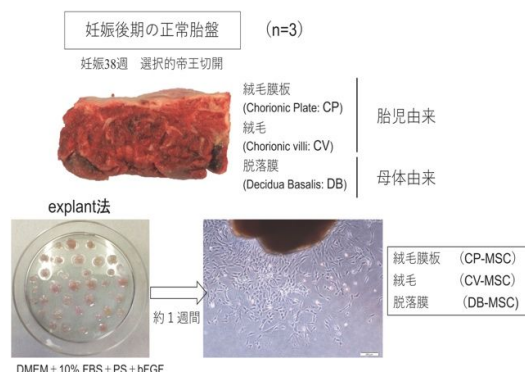


図1. 正常胎盤からの胎盤由来MSCの分離・同定

胎盤由来 MSC の同定

採取した細胞が MSC の特徴を有しているのか否かフローサイトメトリーを用いて評価した。

胎盤由来 MSC における妊娠関連 microRNA の発現解析

妊娠関連 microRNA (miR-517a, miR-518 および miR323-3p) について、定量的 RT-PCR 法を用いて CP-MSC、CV-MSC および DB-MSC における発現比を解析した。さらに妊娠関連 microRNA について、培養した CP-MSC および CV-MSC と胎盤組織 (CP および CV) との発現比、*in vitro* における細胞継代による発現比および妊娠初期 CV-MSC と妊娠末期 CV-MSC との発現比を比較した。

胎盤由来 MSC における miR-518b の調節遺伝子候補の同定

妊娠関連 microRNA の遺伝子調節機構を明らかにするため、CV-MSC に miR-518 mimic をトランスフェクションし DNA マイクロアレイ解析を行った。正常コントロールと比較して発現が 2 倍以上の上昇および 1/2 倍以上の低下をしている遺伝子の中から妊娠高血圧腎症や胎児発育不全と関連している候補遺伝子を抽出した。

(2) 母体血漿中 cell-free microRNA からのアプローチ

妊娠関連 microRNA として 19 番染色体領域に存在する miR-515-3p、miR-517a、miR-517c および miR-518b をターゲットとした。それぞれの母体血漿中における循環量をリアルタイム RT-PCR 法を用いて定量した。内部コントロールには、U6 snRNA を用いた。

母体血漿中における妊娠関連 microRNA 基準値の決定

正常妊婦 145 例 (妊娠 12 週:24 例、妊娠 23 週:26 例、妊娠 30 週:31 例、妊娠 36 週:32 例および産褥 1 日:32 例) を対象とし、妊娠経過に伴う妊娠関連 microRNA の基準値を求めた。妊娠関連 microRNA は対数表記し、妊娠週数に対する microRNA の回帰式を求めた。本研究における基準値は、各妊娠週数における microRNA 量の 2.5%tile を下限、97.5%tile を上限とした。

妊娠高血圧腎症候群における母体血漿中妊娠関連 microRNA 基準値の有用性

で求めた基準値の検査精度を検討するため、日本産科婦人科学会の基準で診断された妊娠高血圧腎症候群の妊婦 33 例 (妊娠高血圧腎症 18 例、妊娠高血圧 4 例および高血圧合併妊娠 11 例) および正常妊娠 44 例を対象とし、感度、特異度、陽性的中率および陰性的中率を求めた。

妊娠高血圧腎症の別々の診断基準による検査精度への影響

妊娠高血圧腎症の診断基準は、国によって異なる。 ならびに で確認した基準値の検査精度が、日本産科婦人科学会の基準以外の診断基準にも適応できるか否かを検討するため、米国産科婦人科学会 (ACOG) および International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) の診断基準を用いて、妊娠高血圧腎症と診断された妊婦を対象に と同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) MSC からのアプローチ

胎盤由来 MSC の同定

胎盤から培養した CP-MSC、CV-MSC ならびに DB-MSC のいずれにおいても、MSC の細胞表面マーカー (CD44、CD73、CD90、CD105) が陽性かつ造血幹細胞の表面マーカー (CD34、CD45) が陰性であり MSC の定義を満たしていることを確認した (図 2)。

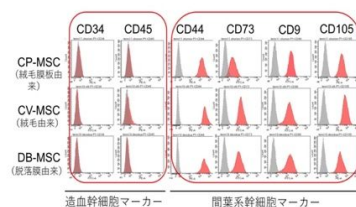


図2. フローサイトメトリー

胎盤由来 MSC における妊娠関連 microRNA の発現解析

miR-517a および miR-518b の発現比は胎盤組織と比較すると CP-MSC および CV-MSC においてそれ

それぞれ有意に低かった (miR-517a; 0.24 ならびに 0.19 倍、miR-518b; 0.19 ならびに 0.16 倍、CP vs CP-MSC ならびに CV vs CV-MSC、Mann-Whitney U test、 $p < 0.001$) (図 3)。CP-MSC および CV-MSC における miR-517a および miR-518b の発現は培養を継続しても保たれていた (Passage 2 vs Passage 8、Mann-Whitney U test、 $p > 0.05$)。さらに、CV-MSC における miR-517a および miR-518b の発現は妊娠初期の胎盤から培養した CV-MSC と比較して発現が保たれていた (妊娠初期 CV-MSC vs 妊娠末期 CV-MSC、Mann-Whitney U test、 $p > 0.05$)。妊娠関連 microRNA (miR-517a、miR-518b および miR-323-3p) の発現比は DB-MSC と比較して CP-MSC および CV-MSC においてそれぞれ有意に高かった (miR-517a; 53.5 および 60.8 倍、miR-518b; 70.0 および 65.0 倍、miR-323-3p; 2.5 および 1.5 倍、CP-MSC or CV-MSC vs DB-MSC、Mann-Whitney U test、 $p < 0.001$) (図 4)。

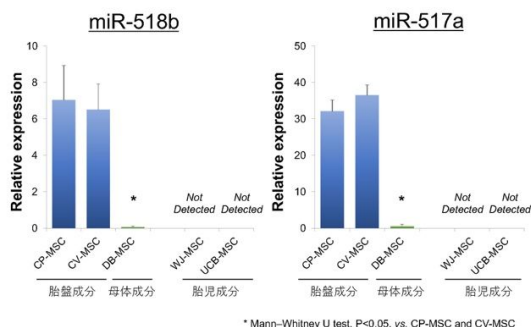


図 3. 胎盤各部位から分離したMSCにおけるmicroRNAの発現量を比較

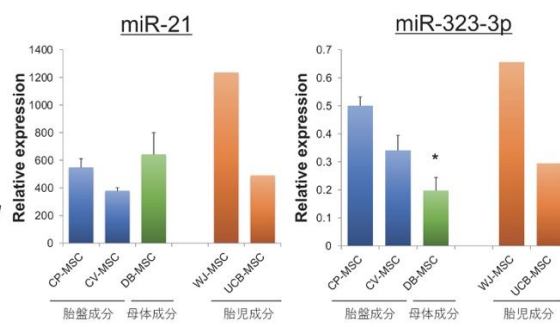


図 4. 胎盤各部位から分離したMSCにおけるmicroRNAの発現比を比較

胎盤由来 MSC における miR-518b の調節遺伝子候補の同定

miR-518b を過剰発現した CV-MSC のマイクロアレイ解析を行い、112 個の発現上昇遺伝子と、124 個の発現低下遺伝子を抽出した。その中から妊娠高血圧腎症や胎児発育不全との関与が報告されている遺伝子として、miR-518b によって発現上昇する候補遺伝子 (CD69, HPX, SERPINE2, LPA, TNFSF10, STC1) および発現低下する候補遺伝子 (TH, HSD3B1, EDNRA, AGER, WNT2, C9, TRPM2) を同定した (図 5)。

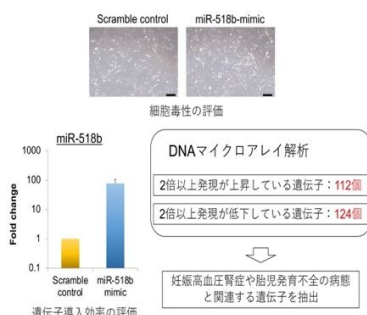


図 5. miR-518b を過剰発現した CV-MSC における DNA マイクロアレイ解析

以上より 胎盤組織から CP-MSC、CV-MSC ならびに DB-MSC を培養し、妊娠関連 microRNA の発現パターンを明らかにした。さらに胎盤由来 MSC を用いて miR-518b によって調節され、妊娠高血圧腎症や胎児発育不全の病態形成に関与していると報告されている 13 個の候補遺伝子を同定した。胎盤由来 MSC における妊娠関連 microRNA と病態形成との詳細な分子機序についてはさらなる研究が必要であるが、胎盤由来 MSC を利用することで妊娠関連疾患の分子メカニズムの解明に有用なツールとなりうることを示唆された。

(2) 母体血漿中 cell-free microRNA からのアプローチ

母体血漿中における妊娠関連 microRNA 基準値の決定

各妊娠週数の妊娠関連 microRNA は正規分布し、妊娠週数に対する microRNA の予測値は一次関数で表すことができた (miR-515-3p; $Y = 0.015 \times X - 2.53$, $p = 0.0466$, miR-517a; $Y = 0.016 \times X - 1.13$, $p = 0.0051$, miR-517c; $Y = 0.016 \times X - 1.59$, $p = 0.0049$, miR-518b; $Y = 0.015 \times X - 1.13$, $p = 0.0002$, linear regression analysis) (図 6)。母体血漿中の妊娠関連 microRNA (miR-515-3p, miR-517a, miR-517c および miR-518b) 循環量は妊娠経過に伴って増加し、産褥一日で有意に低下した ($p < 0.0001$, t-test)。

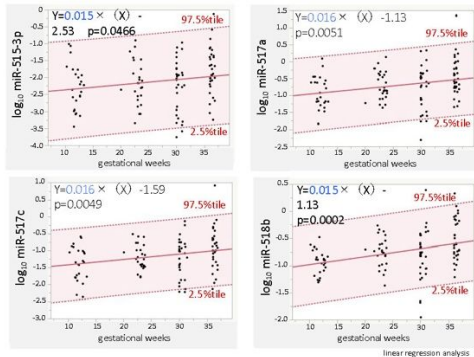


図6. 妊娠経過に伴う母体血漿中妊娠関連microRNA量の基準値

妊娠高血圧症候群における母体血漿中妊娠関連 microRNA 基準値の有用性

妊娠関連 microRNA 基準値の感度および特異度は、miR-515-3p については各々57.6%および93.2%であった。同様に、miR-517a は各々63.6%および75.0%、miR-517c は各々75.8%および79.5%、そしてmiR-518b は各々63.6%および75.0%であった(図7-9)。同じく、陽性適中率および陰性適中率について、miR-515-3p は各々86.4%および74.5%、miR-517a は各々65.6%および73.3%、miR-517c は各々73.5%および81.4%、miR-518b は各々65.6%および73.3%であった。

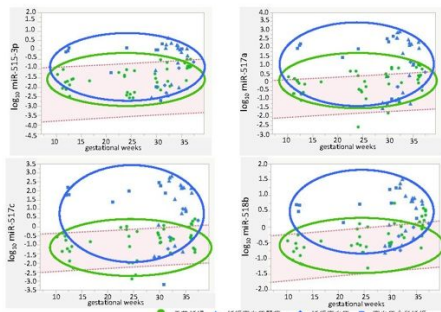


図7. 母体血漿中妊娠関連microRNA値の分布(正常妊娠と妊娠高血圧症候群)

検査精度に影響をおよぼす要因として検体保存期間による見解を得る

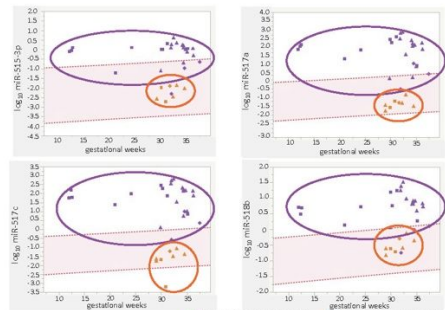


図8. 妊娠関連microRNA値の分布(保存期間が12か月以内の検体と12ヶ月以上の検体)

胎児発育不全の有無による影響について検討する

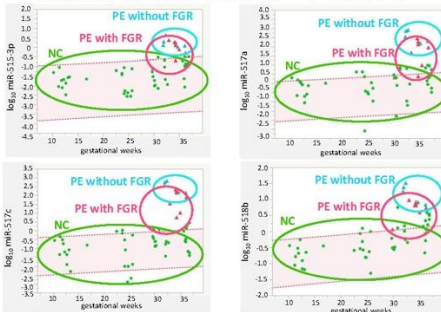


図9. 母体血漿中妊娠関連microRNA値の分布
● 正常妊娠 ▲ 胎児発育不全を合併した妊娠高血圧症 ▲ 胎児発育不全を合併しなかった妊娠高血圧症

妊娠高血圧腎症の別々の診断基準による検査精度への影響

ACOG の診断基準で妊娠高血圧腎症と診断された 13 例を対象とした感度、特異度、陽性適中率および陰性適中率は、miR-515-3p については 84.6%、93.2%、78.6%および 95.3%であった。同様に、miR-517a は 84.6%、75.0%、50.0%および 94.3%、miR-517c は 100.0%、79.5%、59.1%および 100.0%、そして miR-518b は 100.0%、75.0%、54.2%および 100.0%であった。ISSHP の診断基準で妊娠高血圧腎症と診断された 14 例を対象とした感度、特異度、陽性適中率および陰性適中率は、miR-515-3p については 78.6%、93.2%、78.6%および 93.2%であった。同様に、miR-517a は 85.7%、75.0%、52.2%および 94.3%、miR-517c は 100.0%、79.5%、60.9%および 100.0%、miR-518b は 92.9%、75.0%、54.2%および 97.1%であった。

以上より、母体血漿中を循環している妊娠関連 microRNA の妊娠経過に伴う基準値を決定した。この基準値を用いて、正常妊娠と妊娠高血圧症候群とを高い精度で区別できることが確認された。また、その検査精度は、日本産科婦人科学会以外の診断基準を用いても同様であることが確認された。本研究により、母体血漿中の妊娠関連 microRNA を定量化することが妊娠高血圧症候群の病態評価につながる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計34件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzumori Nobuhiro, Sekizawa Akihiko, Takeda Eri, Samura Osamu, Sasaki Aiko, Akaishi Rina, Wada Seiji, Hamanoue Haruka, Hirahara Fumiki, Kuriki Hiroko, Sawai Hideaki, Nakamura Hiroaki, Yamada Takahiro, Miura Kiyonori, et al.	4. 巻 39
2. 論文標題 Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prenatal Diagnosis	6. 最初と最後の頁 100～106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/pd.5408	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 Acharya Ganesh, Bartolomei Marisa, Carter Anthony M., Chamley Larry, Cotton Charles F., Hasegawa Junichi, Hasegawa Yuri, Hayakawa Satoshi, Kawaguchi Mari, Konwar Chaini, Magawa Shoichi, Miura Kiyonori, e tal.	4. 巻 84
2. 論文標題 IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 4～8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.placenta.2019.02.003	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 Shimada Takako, Higashijima Ai, Fukushima Ai, Komatsu Nahoko, Noguchi Masashi, Ohashi Kazuaki, Hasegawa Yuri, Miura Kiyonori	4. 巻 45
2. 論文標題 Malignant transformation from mature cystic teratoma of the ovary	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1957～1960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14043	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 Noguchi Masashi, Kitajima Michio, Abe Shuhei, Murakami Naoko, Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Huge uterine fibroid arising from primary uterine cervical diverticulum: a case report and review of the literatures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 1186～1187
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01443615.2019.1588237	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 Murakami Naoko, Kitajima Michio, Ohyama Kaname, Aibara Nozomi, Taniguchi Ken, Wei Mian, Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 495
2. 論文標題 Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 545 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2019.05.031	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 Konno Hiroko, Murakoshi Takeshi, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 23
2. 論文標題 The Incidence of Dichorionic Diamniotic Twin Pregnancy After Single Blastocyst Embryo Transfer and Zygosity: 8 Years of Single-Center Experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Twin Research and Human Genetics	6. 最初と最後の頁 51 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/thg.2020.5	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 Kawashita Sayaka, Matsuda Katsuya, Kondo Hisayoshi, Kitajima Yuriko, Hasegawa Yuri, Shimada Takako, Kitajima Michio, Miura Kiyonori, Nakashima Masahiro, Masuzaki Hideaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Significance of p53-Binding Protein 1 Nuclear Foci in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: Association With High-Risk Human Papillomavirus Infection and P16INK4a Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Control	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) 10.1177/1073274819901170	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 Horie Ichiro, Haraguchi Ai, Ito Ayako, Nozaki Aya, Natsuda Shoko, Akazawa Satoru, Mori Yoshitaka, Ando Takao, Higashijima Ai, Hasegawa Yuri, Yoshida Atsushi, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki, Kawakami Atsushi, Abiru Norio	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired early phase suppression of glucagon secretion after glucose load is associated with insulin requirement during pregnancy in gestational diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 232 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13096	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 Endo Yushiro, Funakoshi Yasutomo, Koga Tomohiro, Furukawa Kaori, Sasaki Daisuke, Miura Kiyonori, Yanagihara Katsunori, Moriuchi Hiroyuki, Kawakami Atsushi	4. 巻 59
2. 論文標題 Paediatric-onset haploinsufficiency of A20 associated with a novel and de novo nonsense TNFAIP3 mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 e85 ~ e87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keaa206	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 Acharya Ganesh, Bartolomei Marisa, Carter Anthony M., Chamley Larry, Cotton Charles F., Hasegawa Junichi, Hasegawa Yuri, Hayakawa Satoshi, Kawaguchi Mari, Konwar Chaini, Magawa Shoichi, Miura Kiyonori et al	4. 巻 18
2. 論文標題 IFPA meeting 2018 workshop report I: Reproduction and placentation among ocean-living species; placental imaging; epigenetics and extracellular vesicles in pregnancy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 31201-31203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2019.02.003	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 該当する

1. 著者名 Suzumori Nobuhiro, Sekizawa Akihiko, Takeda Eri, Samura Osamu, Sasaki Aiko, Akaishi Rina, Wada Seiji, Hamanoue Haruka, Hirahara Fumiki, Kuriki Hiroko, Sawai Hideaki, Nakamura Hiroaki, Yamada Takahiro, Miura Kiyonori et al	4. 巻 39
2. 論文標題 Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Prenatal Diagnosis	6. 最初と最後の頁 100 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pd.5408	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 Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K et al	4. 巻 62
2. 論文標題 Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microbiology and Immunology	6. 最初と最後の頁 673 ~ 676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1348-0421.12644	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 Yamada Takahiro, Japan NIPT consortium*, Sekizawa Akihiko, Fujii Yosuke, Hirose Tatsuko, Samura Osamu, Suzumori Nobuhiro, Miura Kiyonori, Sawai Hideaki, Hirahara Fumiki, Murotsuki Jun, Kamei Yoshimasa, Sago Haruhiko	4. 巻 63
2. 論文標題 Maternal age-specific risk for trisomy 21 based on the clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive and negative predictive values in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1035 ~ 1040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-018-0453-8	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 Suzumori Nobuhiro, Sekizawa Akihiko, Ebara Takeshi, Samura Osamu, Sasaki Aiko, Akaishi Rina, Wada Seiji, Hamanoue Haruka, Hirahara Fumiki, Izumi Haruna, Sawai Hideaki, Nakamura Hiroaki, Yamada Takahiro, Miura Kiyonori et al	4. 巻 224
2. 論文標題 Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	6. 最初と最後の頁 165 ~ 169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048	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 Murakami Yuko, Miura Kiyonori, Sato Shuntaro, Higashijima Ai, Hasegawa Yuri, Miura Shoko, Yoshiura Koh-ichiro, Masuzaki Hideaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 840 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13610	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 Fuchi Naoki, Miura Kiyonori, Tsukiyama Takashi, Sasaki Daisuke, Ishihara Kaori, Tsuruda Kazuto, Hasegawa Hiroo, Miura Shoko, Yanagihara Katsunori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 217
2. 論文標題 Natural Course of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral DNA Levels in Carriers During Pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1383 ~ 1389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy017	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 Miura K, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Yoshiura KI, Masuzaki H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Decreased cell-free but not exosomal miR-518b in maternal plasma is caused by amniocentesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Yamada T, Sekizawa A, Fujii Y, Hirose T, Samura O, Suzumori N, Miura K, Sawai H, Hirahara F, and Sago H	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Maternal age-specific risk for trisomy 21 based on the clinical performance of NIPT and empirically derived NIPT age-specific positive and negative predictive values in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Murakami Yuko, Miura Kiyonori, Sato Shuntaro, Higashijima Ai, Hasegawa Yuri, Miura Shoko, Yoshiura Koh-ichiro, Masuzaki Hideaki	4. 巻 44
2. 論文標題 Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 840 ~ 851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13610	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 Suzumori N, Sekizawa A, Ebara T, Samura O, Sasaki A, Akaishi R, Wada S, Hamanoue H, Hirahara F, Izumi H, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Sago H	4. 巻 224
2. 論文標題 Fetal cell-free DNA fraction in maternal plasma for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	6. 最初と最後の頁 165-169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2018.03.048	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 Fuchi N, Miura K, Tsukiyama T, Sasaki D, Ishihara K, Tsuruda K, Hasegawa H, Miura S, Yanagihara K, Masuzaki H	4. 巻 217
2. 論文標題 Natural course of HTLV-1 proviral DNA levels in carriers during pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1383-1389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/infdis/jiy017	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 Kuramitsu M, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I	4. 巻 55
2. 論文標題 Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot results	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Microbiology	6. 最初と最後の頁 2838-2849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JCM.00659-17	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 Samura O, Sekizawa A, Suzumori N, Sasaki A, Wada A, Hamanoue H, Hirahara F, Sawai H, Nakamura H, Yamada T, Miura K, Sago H	4. 巻 43
2. 論文標題 Current status of noninvasive prenatal testing in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1245-1255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13373	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 Miura K, Kurabayashi T, Satoh C, Sasaki K, Ishiguro T, Yoshiura KI and Masuzaki H	4. 巻 62
2. 論文標題 Fetiform teratoma was a parthenogenetic tumour arising from a mature ovum	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 803-808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/jhg.2017.45	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 Takehara Kazuhiro, Matsumoto Takashi, Hamanishi Junzo, Hasegawa Kosei, Matsuura Motoki, Miura Kiyonori, Nagao Shoji, Nakai Hidekatsu, Tanaka Naotake, Tokunaga Hideki, Ushijima Kimio, Watari Hidemichi, Yokoyama Yoshihito, Kase Yoichi, Sumino Shuuji, Suri Ajit, Itamochi Hiroaki, Takeshima Nobuhiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Phase 2 single-arm study on the safety of maintenance niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e21	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 Kitajima Michio, Matsumoto Kanako, Murakami Naoko, Kajimura Itsuki, Harada Ayumi, Kitajima Yuriko, Masuzaki Hideaki, Miura Kiyonori	4. 巻 7
2. 論文標題 AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Surgery	6. 最初と最後の頁 600202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fsurg.2020.600202	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 Tezuka Kenta, Fuchi Naoki, Okuma Kazu, Tsukiyama Takashi, Miura Shoko, Hasegawa Yuri, Nagata Ai, Komatsu Nahoko, Hasegawa Hiroo, Sasaki Daisuke, Sasaki Eita, Mizukami Takuo, Kuramitsu Madoka, Matsuoka Sahoko, Yanagihara Katsunori, Miura Kiyonori, Hamaguchi Isao	4. 巻 130
2. 論文標題 HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 6171 ~ 6186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI135525	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14件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 周産期と生殖
3. 学会等名 第42回日本母体胎児医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 HBV, HCV, HTLV-1
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 HTLV-1の母子感染抑止プロジェクト
3. 学会等名 第93回日本感染症学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 出生前診断の遺伝カウンセリング
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 遺伝性乳がん卵巣がん症候群について
3. 学会等名 第14回九州LBC研究会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 3.Clinical significances of C19MC and C14MC microRNAs in perinatal management
3. 学会等名 International Federation of Placenta Associations (IFPA)2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 生殖医療・出生前診断
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦清徳
2. 発表標題 周産期カウンセリングにおける必須知識
3. 学会等名 第4回日本産科婦人科遺伝診療学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miura K, Fuchi N, Li TS, Masuzaki H
2. 発表標題 Identification of mesenchymal stem cells derived from human placental tissue
3. 学会等名 The 21th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三浦清徳、増崎英明
2. 発表標題 出生前診断における遺伝カウンセリング体制
3. 学会等名 第3回日本産科婦人科遺伝診療学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦清徳、尾崎 守、長谷川ゆり、三浦生子、増崎英明
2. 発表標題 母体血を用いた胎児染色体検査で13トリソミー偽陽性であった1例
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦清徳、増崎英明
2. 発表標題 ガイドラインや見解で出生前診断はどう変わったか
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三浦清徳、増崎英明
2. 発表標題 本邦における超音波検査による胎児診断の現状に関する調査
3. 学会等名 第90回日本超音波医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miura K, Higashijima A, Miura S, Hasegawa Y, Masuzaki H
2. 発表標題 Decreased cell-free but not exosomal miR-518b in maternal plasma is caused by amniocentesis
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

長崎大学産婦人科ホームページ
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/gyneclogy/>

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

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