

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11255

研究課題名(和文)糖脂質を用いた流早産に対する新規治療法の開発 - 自然免疫を中心として -

研究課題名(英文)Therapeutic approach for unexplained abortion and preterm birth by glycolipid antigens: an immunological perspective

研究代表者

根岸 靖幸 (Negishi, Yasuyuki)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50644580

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)：本研究は、自然免疫による流早産発症メカニズム解析と、糖脂質を応用した新しい流早産予防法開発を目的として開始され、糖脂質 α -GalCerを用いたマウス無菌性流産の解析、およびヒト早産脱落膜の細胞解析を行った。本研究では当初目的としていた流早産を予防する糖脂質の発見には至らなかったものの、糖脂質抗原により活性化された樹状細胞やiNKT細胞は直接マウス流産を引き起こし、さらに絨毛膜羊膜炎を伴わないヒト早産でも活性化した抗原提示細胞、iNKT細胞が見い出され、マウス、ヒト流早産発症のホモロジーが明らかになった。またプロゲステロンやヘパリンの流早産治療作用点は抗原提示細胞であることも見い出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口構成の偏在化が進む我が国に於いて、妊娠・出産率の向上は喫緊の課題であり、不育症、早産などの疾患に対する生殖・産科医療の担う役割は大きい。本研究では、病原体感染が関与せずこれまで原因不明に分類せざるを得なかった流早産には、自然免疫の活性化に起因する無菌性炎症および内因性抗原が重要な役割を果たすことが示された。さらに既存薬剤のプロゲステロンやヘパリンは自然免疫細胞、特に抗原提示細胞に作用する可能性が見い出され、これら薬剤の抗炎症作用という新たな機能の発見に繋がった。本研究により原因不明流早産のメカニズムの一端が解明され、胎盤内無菌性炎症の制御といった新しい治療概念構築に貢献したと考える。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to analyze the mechanism of unexplained miscarriage and preterm birth (PB), and to explore the therapeutic approach for these diseases by applying glycolipid antigens. In this study, analysis of murine abortion induced by α -GalCer and human decidua obtained from PB was performed.

Although we could not find out the therapeutically effective glycolipid antigen for miscarriage and PB, we confirmed that the dendritic cells and iNKT cells activated by glycolipid antigen could directly induced murine miscarriage. In addition, these activated innate immune cells were found in human decidua obtained from PB without chorioamnionitis. It was also found that therapeutic site of progesterone and heparin is related to the modulation of antigen presenting cell. Collectively, we pointed out the importance of sterile inflammation induced by innate immune cells and alarmins for the unexplained miscarriage and PB.

研究分野：生殖免疫学

キーワード：早産 流産 自然免疫 無菌性炎症 樹状細胞 iNKT細胞 プロゲステロン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

①原因不明のヒト流産

早産は周産期死亡の最大の原因であり、その割合は増加傾向にある。絨毛膜羊膜炎 (CAM: chorioamnionitis) は早産の原因として最も重要であり、各種細菌、ウレアプラズマ、マイコプラズマ感染が重要視されてきた。しかしながら近年、切迫早産の羊水中には、6割以上の症例で病原微生物を認めない (Yoneda, et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016)、CAM を伴わない早産事例がかなりの数を占めることが報告されつつあり (Lahra, et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004)、これらは原因不明に分類せざるを得ない。流産を繰り返す不育症患者においても、その約 60%以上が原因不明に分類される。近年不育症患者に対して、ヘパリン療法、アスピリン療法などの有効性が認められているが、まだその効果は十分とは言えず、疾患発症メカニズム解明とともに新規治療法が望まれる状況である。

②妊娠と自然免疫

妊娠の維持機構やその破綻である流産メカニズムに関して、免疫制御の果たす役割は大きい。事実生殖免疫の分野においては、近年 NK (natural killer) 細胞、樹状細胞 (DCs: dendritic cells)、マクロファージ、NKT (Natural killer T) 細胞などの自然免疫担当細胞や制御性 T 細胞 (Treg: regulatory T) の重要性が注目されている。実際、胚着床には DCs やマクロファージの重要性 (Dekel, et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014) が、また母児免疫寛容における父方抗原特異性 Treg 細胞の重要性 (Shima, et al. *J. Reprod. Immunol.* 2015) が示され、さらには後期早産における NKT 細胞の重要性 (St Lous et al. *J. Immunol.*, 2016) に関する報告がある。

③これまでの申請者の研究成果

申請者は、異物排除型の樹状細胞である DEC-205⁺ DCs が優位な環境下では妊娠マウスに有意な流産を引き起こされる事を報告している (Negishi, et al. *Immunobiology*, 2012)。また糖脂質抗原の一つである α -GalCer (α -galactosylceramide) の投与によって妊娠マウスに高率な流産を引き起こし、この際、子宮筋層に NKT 細胞、DEC-205⁺ DCs が有為に集積することを見いだしてきた (図1、Ichikawa and Negishi, et al. *Eur. J. Immunol.* 2016)。さらに申請者は CAM を伴わないヒト早産脱落膜中に、iNKT 細胞と DEC-205⁺ DCs が集積することを見いだしている。この現象は、マウス、ヒト両者において自然免疫系が妊娠維持に重要な働きを担い、それをコントロールする糖脂質が早産発症のトリガーとなり得ることを示唆している。

④糖脂質抗原と流産

以上の背景、結果より、申請者は流産の発症に対して α -GalCer をはじめとする糖脂質と DCs、NKT 細胞に代表される自然免疫の関係について注目し研究を展開している。一般的に糖脂質は真核生物すべてに存在する成分であり、多様な糖鎖構造を有し様々な細胞間認識網を形成する。その中で、海洋天然物 (海綿) から抽出したスフィンゴ糖脂質の一種である α -GalCer は、細胞性免疫 Th1 優位な傾向を誘導し NKT 細胞の抗腫瘍効果を促進させる。一方、多発性硬化症の治療薬として注目されている免疫修飾薬 OCH (α -GalCer 類似体) が、類似の糖脂質として NKT 細胞から IL-4 などの Th2 系のサイトカイン産生を亢進させ、抗炎症効果を誘導することが報告されている (Miyake et al. *Microbiol. Immunol.* 2007)。その他イネ、トウモロコシ、ダイズ等に含まれる天然型糖脂質グルコシルセラミドや、多くの漢方薬の主成分でもある糖脂質は体内の自然免疫システムに対して様々な影響を及ぼすと推測される。さらに B 群連鎖球菌や肺炎球菌のもつ糖脂質は、NKT 細胞の外來性刺激抗原として作用することが示されている (Kinjo, et al. *Nat. Immunol.* 2011)。このように食物摂取、薬剤投与、感染を介して取り込まれた様々な糖脂質抗原が DCs、NKT 細胞などの自然免疫細胞に影響を及ぼすことが推測される。この糖脂質には未知の物も含め様々な種類が存在し、その多様性は DCs、NKT 細胞を初めとする自然免疫系に多様、多彩な免疫反応を惹起させる。以上の知見より申請者は、様々な

種の糖脂質が流早産の原因となり得るか、また治療的応用が可能な糖脂質が存在するのか、についての研究を行う着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、自然免疫制御による流早産発症メカニズム解析と、糖脂質を応用した新しい流早産予防法を見いだすことである。そこで申請者は原因不明流早産、とくに無菌性炎症に起因する流早産には自然免疫の関与が重要であるとの仮説をたてその検証、さらに自然免疫系を制御するさまざまな糖脂質の流早産予防効果を検討した。

① α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産の更なるメカニズム解明

α -GalCer 添加樹状細胞の細胞養子免疫、および iNKT 細胞欠損マウスに対する iNKT 細胞の養子免疫によるマウス流産尾誘導

② α -GalCer および LPS 誘導性マウス流産における OCH、ダイズ由来セラミドの予防効果の検討

α -GalCer もしくは LPS を投与したマウス流産に対して、様々な糖脂質その流産防止効果を発揮するか否か、およびそのメカニズム解明

③ α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産を予防し得るその他の因子の検討

α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産を予防し得る、その他の因子の検索

④ CAM を伴わないヒト原因不明早産のメカニズム解明

ヒト早産より得られた脱落膜中の、免疫細胞群の解析

以上本研究ではマウス、ヒト両面から流早産に対する検討を行った。

3. 研究の方法

① α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産の更なるメカニズム解明

α -GalCer によって活性化された樹状細胞が直接マウス流産を引き起こし得るかを検証するため非妊娠マウス骨髄から GM-CSF、IL-4 および α -GalCer の存在下で樹状細胞に分化させ、これらを磁気ビーズ法により分離、妊娠マウス (C7BL/6 x C57BL/6) へ養子免疫し、その流産の有無を判定した。この時子宮筋層、脱落膜の免疫細胞群を主にフローサイトメーターにより解析し、そのメカニズムを考察した。また妊娠 iNKT 細胞欠損マウス (J α 18KO マウス) に対して、非妊娠マウス C57BL/6 の脾臓より分離した iNKT 細胞を養子免疫、ここに α -GalCer を同時投与することによって流産が誘導しうるのかを検討した。

② α -GalCer および LPS 誘導性マウス流産における OCH、ダイズ由来セラミドの予防効果の検討

α -GalCer および LPS 誘導性マウス流産に対して、免疫抑制効果を有する OCH、またダイズ由来セラミドを様々なタイミング、投与量で検討し、マウス流産の防止効果の有無を検討した。

③ α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産を予防し得るその他の因子の検討

プロゲステロンは実臨床でも早産治療に使われつつある。一般的にプロゲステロンは抗炎症作用を有すると考えられているが、その作用点は不明のままである。本研究では α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産に対して、様々なタイミング、投与量でプロゲステロンを投与、その際子宮筋層、脱落膜中の免疫細胞を主にフローサイトメーターにより解析そのメカニズムを考察した。

④ CAM を伴わないヒト原因不明早産のメカニズム解明

ヒト早産脱落膜中における免疫細胞を、主にフローサイトメーター、免疫染色法により解析し、そのメカニズムを考察するとともに、上記①～③のマウス実験とのホモロジーも検討した。

4. 研究成果

① α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産の更なるメカニズム解明

これまでの研究結果において、申請者は α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産では子宮筋層に自然免疫細胞である樹状細胞や iNKT 細胞が集積している事を報告している (Iichikawa and Negishi, et al., *Eur. J. Immunol.* 2016)。そこで本研究では、これら樹状細胞や iNKT 細胞が実際にマウス流産を引き起こしているのかを検討するために、あらかじめ α -GalCer を添加した樹状細胞の妊娠マウスへの養子免疫実験を行ったところ、

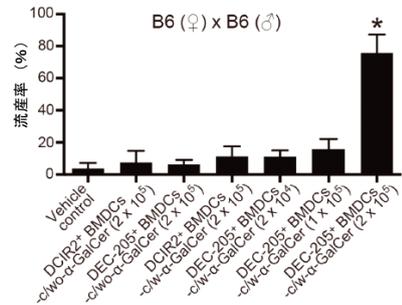


図1. α -GalCer 添加樹状細胞の、妊娠マウスへの養子免疫

immunogenic DC である DEC-205+ DC の養子免疫では非常に高い流産誘導効果が示された (図 1)。この際、子宮筋層、脱落膜において活性化された iNKT 細胞の集積が認められた。つぎにこの iNKT 細胞が直接マウス流産を引き起こし得るかを検討するため、妊娠 iNKT 細胞欠損マウスに対する iNKT 細胞の養子免疫および α -GalCer の同時投与を行ったところ、ここでも有意なマウス流産が誘導された。以上の結果は論文としてまとめられた (Negishi, et al. *Eur. J. Immunol.* 2018)。

以上の結果をまとめると、「活性化した樹状細胞や iNKT 細胞は直接マウス流産を引き起こし得る」という事が示され、無菌性マウス流産における自然免疫の重要性が示された。

② α -GalCer および LPS 誘導性マウス流産における OCH、ダイズ由来セラミドの予防効果の検討

(1) α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産に対して、ダイズ由来セラミドを投与したところ、その流産防止効果は認められなかった。しかしながら興味深いことに、ダイズ由来セラミド単独投与ではマウス流産は誘導されないものの、 α -GalCer と同時投与を行うと、 α -GalCer 単独投与の時よりもさらに高い流産率を發揮する結果となった。現在申請者はこの現象に関しては、ダイズ由来セラミドは抗原提示細胞の immunostimulatory activity の亢進作用を有しているからではないかと推察している。この結果は、切迫流早産治療中にはこれら食品を避けるべきとの事象を示しているのかもしれない。

(2) LPS 誘導性マウス流産において OCH 投与の流産予防効果を検討したところ、その流産予防効果は認められなかった。近年生殖免疫領域では、IL-4 は Th2 サイトカインに属するものの、母体免疫寛容構築や妊娠帰結にあまり寄与しない報告がされつつある。OCHは α -GalCer の誘導體であり、高い IL-4 産生を誘導する糖脂質である。これらの事が OCH は流産防止効果を有さなかった原因ではないかと考えている。

③ α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産を予防し得るその他の因子の検討

一般的にプロゲステロンは抗炎症作用を有すると考えられているが、その作用点は不明のままである。そこで本研究では、 α -GalCer 誘導性無菌性マウス流産に対して、様々なタイミング、投与量でプロゲステロンの投与を行った。 α -GalCer 投与後にプロゲステロンを投与しても流産率は改善されなかったものの、 α -GalCer 投与に先んじてのプロゲステロンは有意な流産率の改善効果が認められた (図 2)。すなわち、プロゲステロンの前投与は、無菌性マウス流産に対する予防効果がある事が示された。現在このメカニズムについて解析を勧

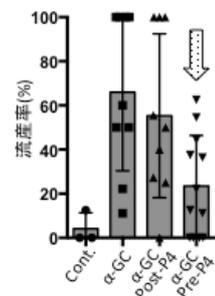


図2. α -GC誘導マウス流産に対するプロゲステロンの予防効果 (未発表データ)

めており、プロゲステロンは脱落膜、子宮筋層内に存在する樹状細胞、マクロファージに対してその immunostimulatory activity を低下させ、その下流に位置する iNKT 細胞のサイトカイン、細胞障害性顆粒 (パーフォリン、グランザイム B) の産生抑制を引き起こす知見を得ている (論文準備中)。

以上の結果は、プロゲステロンの抗炎症の作用点は、樹状細胞やマクロファージ等の抗原提示細胞であること、さらにその予防投与が重要であることも示唆する結果となった。

④CAMを伴わないヒト原因不明早産のメカニズム解明

(1) 後期早産(妊娠34週~36週)で分娩に至った胎盤脱落膜を、CAMを有する群と有さない群に分類して免疫細胞解析を行ったところ、前者ではNK細胞、また後者ではiNKT細胞の脱落膜への有意な集積を認めた。また両者共に活性化した樹状細胞の集積も認められた。これらより、特にCAMを伴わない原因不明早産において、樹状細胞やiNKT細胞などの自然免疫細胞が重要である可能性が示唆された。以上の結果は論文としてまとめられた(Negishi, et al. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017)。

(2) ヒト脱落膜の解析をさらに押し進め、超早期~中期早産(妊娠24週~32週)で分娩に至ったCAMを有さない症例に対して、分娩兆候を有する群(陣痛・破水あり)とこれらを有さない群(陣痛・破水なし)に分けて検討した。(1)と同様脱落膜中の免疫細胞を解析した所、分娩兆候を有する壁側脱落膜にのみiNKT細胞の高い集積が認められた。さらに分娩兆候を有する群では樹状細胞、マクロファージの割合は変化しなかったもののTLR4、RAGE、CD1dの発現が高かった。そこで申請者はTLR4、RAGEが内因性抗原の一つであるHigh mobility group box 1(HMGB1)の認識受容体であることに着目し、免疫細胞、非免疫細胞中のHMGB1を検索した所、分娩兆候を有する群でHMGB1の有意な増加が確認された。すなわち、CAMを有さない早産発症開始時点には、iNKT細胞や抗原提示細胞、さらにHMGB1などの内因性抗原が深く関与している可能性が見いだされた。しかも脱落膜から分離した抗原提示細胞、iNKT細胞の共培養実験において、不育症で広く使用されるヘパリンがiNKT細胞の増殖を抑制する知見も得ており、抗炎症作用を有するヘパリンの新たな作用点として引き続き検索を行っている。以上の知見について現在論文準備中である。

本研究期間において当初予定していた、流早産を予防する糖脂質の発見には至らなかったものの(逆に流産を誘導してしまう結果となった)、糖脂質が流早産を引き起こす詳細なメカニズムが明らかになり、さらにマウスとヒト両者において抗原提示細胞、iNKT細胞などの自然免疫が、無菌性炎症に起因する流早産を引き起こし得る可能性が示唆された。以上の知見に基づき現在、流早産胎盤における自然免疫・炎症サイクルモデルを提唱している(図3)。

すなわち、何らかのアラーミン刺激によりDCs、マクロファージの免疫賦活作用が亢進され、反応性の非常に早いiNKT細胞の活性化、炎症性サイトカイン、細胞障害性因子の放出が生じる。これらは胎盤の組織障害とアラーミン放出を引き起こし、さらなる内因性抗原の放出と抗原提示細胞の活性化、すなわち炎症サイクルを形成、その他のNK細胞、好中球、T細胞などの活性化も引き起こされ過剰な炎症が流早産を惹起するという概念である。現在申請者はこの胎盤内における自然免疫・炎症サイクル抑制が、流早産の新規治療法になり得るとの仮説を立てている。この仮説に基づけば治療作用点として①抗原提示細胞の抑制、②抗原提示細胞-エフェクター細胞間の相互作用の抑制、③アラーミンの抑制が考えられるが、現在上記の如くプロゲステロン(①の作用)やヘパリン(③の作用)がこのサイクルを抑制し得る知見を得ており、流早産予防の有力な作用点であると考えている。今後、この炎症サイクル仮説に基づいた新規治療作用点の解明とその応用が、今後の研究活動における課題となった。

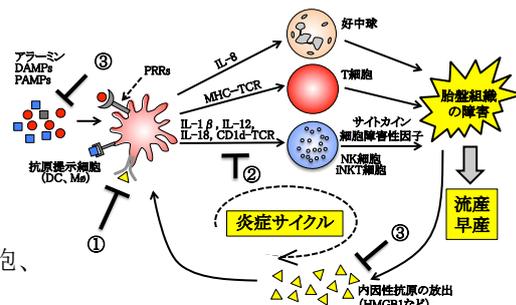


図3. 無菌性炎症に起因する流早産発症の概念図
アラーミンなどの刺激を受けた抗原提示細胞は、iNKT細胞を刺激し炎症性サイトカイン、細胞障害性因子産生を誘導する。これにより障害を受けた組織、細胞から内因性抗原が放出され、再び抗原提示細胞に認識、炎症サイクルを形成する。炎症サイクルの抑制には、①抗原提示細胞の抑制、②抗原提示細胞-エフェクター細胞相互作用の抑制、③アラーミンの抑制が候補となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazuhito Ishii, Masumi Shimizu, Hideki Kogo, Yasuyuki Negishi, Hideto Tamura, Rimpei Morita, Hidemi Takahashi	4. 巻 225
2. 論文標題 A combination of check-point blockade and alpha-galactosylceramide elicits long-lasting suppressive effects on murine hepatoma cell growth in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunobiology	6. 最初と最後の頁 151860
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.imbio.2019.10.009	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 Tomita Yuji, Watanabe Eri, Shimizu Masumi, Negishi Yasuyuki, Kondo Yukihiro, Takahashi Hidemi	4. 巻 68
2. 論文標題 Induction of tumor-specific CD8+ cytotoxic T lymphocytes from na?ve human T cells by using Mycobacterium-derived mycolic acid and lipoarabinomannan-stimulated dendritic cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1605 ~ 1619
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00262-019-02396-8	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 Negishi Yasuyuki, Ichikawa Tomoko, Takeshita Toshiyuki, Takahashi Hidemi	4. 巻 48
2. 論文標題 Miscarriage induced by adoptive transfer of dendritic cells and invariant natural killer T cells into mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 937 ~ 949
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/eji.201747162	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 Negishi Yasuyuki, Takahashi Hidemi, Kuwabara Yoshimitsu, Takeshita Toshiyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Innate immune cells in reproduction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2025 ~ 2036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.13759	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 Negishi, Y. Shima, Y. Takeshita, T. Takahashi, H.	4. 巻 77
2. 論文標題 Distribution of invariant natural killer T cells and dendritic cells in late pre-term birth without acute chorioamnionitis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e12658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.12658	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18件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 根岸靖幸、加藤雅彦、市川智子、島義雄、桑原慶充、竹下俊行、高橋秀実
2. 発表標題 無菌性炎症に起因する流産発症メカニズムと自然免疫の役割
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 根岸靖幸、加藤雅彦、島義雄、森田林平、高橋秀実、竹下俊行
2. 発表標題 絨毛膜羊膜炎を伴わない原因不明早産の免疫学的解析-無菌性炎症からのアプローチ
3. 学会等名 第27回日本胎盤学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Masahiko Kato, Yoshio Shima, Tomoko Ichikawa, Rimpei Morita, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita
2. 発表標題 Role of innate immune cells in murine and human reproduction
3. 学会等名 14th World Congress of the International Society for Immunology of Reproduction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根岸靖幸、加藤雅彦、島義雄、市川智子、竹下俊行、森田林平、高橋秀実
2. 発表標題 免疫学的知見による新しい流早産発症メカニズムの解明
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田貴久、勝山碧、長谷場健、成尾宗浩、根岸靖幸
2. 発表標題 多臓器を対象としたアルコール基礎研究の問題点
3. 学会等名 アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥田貴久、成尾宗浩、根岸靖幸、勝山碧、長谷場健、大野曜吉
2. 発表標題 慢性アルコール性骨粗鬆症発症についての免疫学的考察
3. 学会等名 第103次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤雅彦、根岸靖幸、市川智子、高橋秀実、竹下俊行
2. 発表標題 中隔子宮における免疫細胞の分布：免疫学的見地より見た中隔子宮と不育症の関係
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Munehiro Naruo, Yasuyuki Negishi, Takahisa Okuda, Midori Katsuyama, Takeshi Haseba, Ken Okazaki
2. 発表標題 Inactivation of immune cells in alcohol-induced osteopenia
3. 学会等名 The 19th Congress of International Society for Biomedical Research on Alcoholism (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Tomoko Ichikawa, Sadayuki Okura, Toshiyuki Takeshita, Hidemi Takahashi
2. 発表標題 Role of dendritic cells and invariant natural killer T cells in glycolipid antigen-induced murine miscarriage
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根岸靖幸、市川智子、竹下俊行、高橋秀実
2. 発表標題 糖脂質抗原 -galactosylceramideによって活性化された樹状細胞、invariant natural killer T細胞はマウス流産を引き起こす
3. 学会等名 第33回日本生殖免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Masahiko Kato, Yoshio Shima, Yoshimitsu Kuwabara, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita
2. 発表標題 Distribution and kinetics of immune cells in decidua for extreme to moderate preterm births without acute chorioamnionitis
3. 学会等名 The 24th Congress of International Federation of Placenta Associations (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Tomoko Ichikawa, Toshiyuki Takeshita, Hidemi Takahashi
2. 発表標題 Miscarriage induced by activated innate immune cells in mice
3. 学会等名 American-Sino Joint Meeting of Reproductive Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Yoshio Shima, Toshiyuki Takeshita, Hidemi Takahashi
2. 発表標題 Accumulation of dendritic cells and invariant natural killer T cells in the decidua of late preterm birth without acute chorioamnionitis
3. 学会等名 The 37th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Immunology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Yoshio Shima, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita
2. 発表標題 後期早産脱落膜中に存在する樹状細胞の機能と絨毛膜羊膜炎との相関
3. 学会等名 第25回日本胎盤学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Tomoko Ichikawa, Yoshio Shima, Toshiyuki Takeshita, Hidemi Takahashi
2. 発表標題 Role of innate immune cells in preterm birth and miscarriages induced by sterile inflammation in mice and humans
3. 学会等名 第32回日本生殖免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Tomoko Ichikawa, Eri Watanabe, Hikaru Takeshita, Toshiyuki Takeshita, Hidemi Takahashi
2. 発表標題 Adoptive transfer of innate immune cells induce murine fetal loss
3. 学会等名 第46回日本免疫学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島義雄、根岸靖幸、竹下俊行、高橋秀実
2. 発表標題 自然免疫から考える後期早産
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 島義雄、根岸靖幸、竹下俊行、高橋秀実
2. 発表標題 自然炎症としての後期早産
3. 学会等名 第62回新生児成育医学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 柴原浩章（編著）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 708（うち申請者担当はp101-105）
3. 書名 臨床生殖免疫学	

1. 著者名 日本胎盤学会編集	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 430 (うち申請者担当はp375-379)
3. 書名 基礎と臨床の両面からみた胎盤学	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----