

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16770

研究課題名(和文) 補体を介した妊娠高血圧症候群の病態解明と新たな治療薬の開発

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・医学系研究科・助教

研究者番号：50437422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト検体で補体がPreeclampsiaの病態に関与しているか調べるとともに、ヒト臍帯血管内皮細胞を用いたPreeclampsia母体血管内皮モデルを生かして新たなメカニズムを解明し、また既存薬ライブラリーをそのモデルに添加することで、補体抑制作用を介して血管内皮障害を改善することができる新規薬剤を網羅的にスクリーニングすることを目的とした。in vivo では、補体がPreeclampsiaの予知・予後予測マーカーになり得るか、血清および尿中における補体マーカーの検索を行った。また、in vitroモデルを用いて漢方薬ライブラリーを用いて網羅的スクリーニングを行い候補薬を絞り込むに至った。

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、妊娠20週以降に発症する高血圧、尿蛋白、他の全身障害を特徴とした疾患で、胎児死亡・母体死亡の主な原因である。全妊娠の5-8%に発症する高い頻度に加え、現在、分娩年齢の高齢化に伴い増加している。日本における妊娠高血圧症候群も最近Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)と改名され、HDPは軽症な病態はなく、すぐに治療に取り掛かるべき疾患であるという啓発が進んでいる。いまだ治療は分娩のみで薬物療法は確立していない。母体健康・胎児健康のためにも、治療薬の開発に寄与することは現在の周産期医学において非常に重要である。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether complement activity is involved in the pathology of preeclampsia in human samples, and elucidated a new mechanism by utilizing the preeclampsia maternal vascular endothelium model using human umbilical cord vascular endothelial cells. The other purpose was to comprehensively screen new drugs that can improve vascular endothelial damage via complement inhibitory action by adding to the model. As an in vivo study, we searched for complement markers in serum and urine to determine whether complement could be a predictive and prognostic marker for preeclampsia, and investigated complement activity in preeclampsia cases. In addition, we have conducted a comprehensive screening using a library of Kampo drugs using an in vitro preeclampsia model to narrow down candidate drugs.

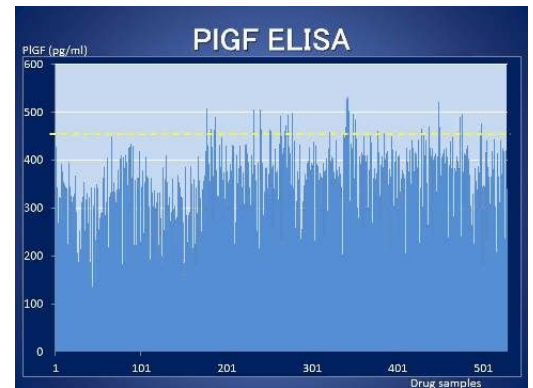
研究分野：妊娠高血圧症候群

キーワード：妊娠高血圧症候群 補体 ヒト臍帯血管内皮細胞 予知・予後予測マーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群の中でも妊娠高血圧腎症(以下 Preeclampsia)は、妊娠 20 週以降に発症する高血圧、尿蛋白、他の全身障害を特徴とした疾患で、胎児死亡・母体死亡の主な原因である。全妊娠の 5-8%に発症する高い頻度に加え、現在、分娩年齢の高齢化に伴い増加している。日本における妊娠高血圧症候群も最近 Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) と改名され、HDP はけっして軽症な病態はなく、すぐに治療に取り掛かるべき疾患であるという啓発が進んでいる。しかし、いまだ治療は分娩のみで、薬物療法は確立していない。母体健康・胎児健康のためにも、治療薬の開発は現在の周産期医学において急務を要する大きな課題である。近年 Preeclampsia の病態の解明は大きく前進してきた。子宮らせん動脈へのトロホプラスト細胞層の侵入異常、いわゆる poor placentation の結果、Preeclampsia 妊婦では抗血管新生因子である sFlt1 (soluble fms-like tyrosine kinase) が上昇し、血管新生因子である PlGF (placental growth factor) が低下することによる two hit theory が最有力である。これらの知見により、われわれの研究グループは、この数年 Preeclampsia 治療薬の開発について研究をし、以下の点について明らかにしてきた。



- (1) ヒト臍帯血管内皮細胞(以下、HUVEC と略す)に sFlt1 や sEng を投与すると遊走能、管腔形成能といった血管新生を低下させ、Preeclampsia の母体血管内皮モデルとして再現できることを報告した (*Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:464.e1-6)。
- (2) 血管新生作用・抗炎症作用があるといわれているニコチンがこの HUVEC の血管新生能を改善することを示した。またニコチンは HUVEC からの PIGF 分泌を有意に増加させた (*Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:464.e1-6, *Reprod Sci.* 2010;17:556-63)。
- (3) 我々教室の木村らは妊娠マウスの胎盤特異的遺伝子発現系を用いて Preeclampsia モデルを開発し、血管内皮からの PIGF 分泌を促すスタチンによって、病態を改善することを示した (*Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:1451-5)。
- (4) Drug Repositioning の手法を用いて既存薬ライブラリー(慶応大学薬理学教室水島徹教授から日本で認可を受けている 528 種類を提供)から HUVEC 培養上清において PIGF 分泌を促進する薬剤の網羅的解析を行い(右図)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤である Vardenafil が最も有望な薬として同定し報告した (*Reprod Sci.* 2015;22:1272-80)。

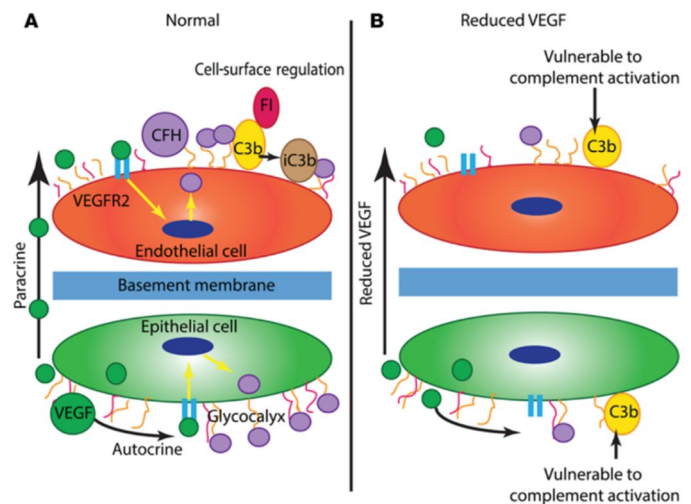
## 2. 研究の目的

以前から妊娠期には血清中の補体 C3 が上昇し、分娩後には正常化することが分かっていた。ある程度の補体活性化は妊娠維持のために必要と考えられるが、それが妊娠にどのような影響を与えるか、とくに Preeclampsia の病態へのかかわりについては不明であった。しかし、近年 Preeclampsia の重症型である HELLP 症候群において血中の C3a, C5a, Cb5b-9 が上昇していることが報告された (*Haeger et al.* 1990)。

また、補体の制御に関与する MCP (A304V) 遺伝子の変異がいくつかの症例で報告された (*Fang et al.* 2008, *Salmon et al.* 2011, *Fakhouri et al.* 2008)。

その後、C3a/C3 ratio と C5b-9 の上昇が Preeclampsia でも認められた (*Derzsy et al.* 2010)。

C3a や C5b-9 は腎実質や尿管障害を引き起こすと言われている。また Preeclampsia 妊婦の腎臓において補体の古典的経路である C4d の免疫染色の増強も見られている。とくに尿中の C5b-9 排泄は慢性高血圧や健常コントロール妊婦ではほとんど検出されないにもかかわらず、Severe preeclampsia で著明に増加しており、また sFlt-1 濃度とも有意な相関を示した (*Hypertension.* 2013;62:1040-45)。



また、sFlt-1 のリガンドである VEGF が血管内皮細胞表面にある受容体を介して補体抑制因子である補体因子 H (CFH) を誘導している(右図)ことが報告された (*J Clin Invest.* 2017;127:199-214)。

腎臓の糸球体足細胞 (podocyte) における VEGF の阻害が血栓性微小血管症 (TMA) を引き起こすことも知られている (*N Engl J Med.* 2008;358:1129-1136)。

これまで Preeclampsia の病態に非常に重要であると考えられていた sFlt-1 であるが、実際どのようなメカニズムで血管内皮障害を起こすのかはよく分かっていない。今回我々は、sFlt-1 がその直接作用のみならず、補体を介して血管内皮障害を及ぼしているのではないかと考え、Preeclampsia の新たな病態を解明するとともに、新たなモデルの開発及び治療薬の開発を目指している。

### 3. 研究の方法

#### (1) 血清および尿中における補体マーカーの検索

Preeclampsia 発症について、補体の短期予後予測性能を評価することを目的とする。すなわち、産科婦人科外来において妊婦健診を行っている妊婦を対象として、Preeclampsia 発症のリスクが高い患者 (*Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.) を対象とし、補体活性と Preeclampsia 発症状況の相関を検証する。18 歳以上の妊娠 18 週から 36 週の妊婦において、新規の高血圧、または新規の蛋白尿を認める妊婦における血清および尿を経時的に集積し解析する。また、Preeclampsia 発症時にも収集する。血液は血清分離用採血管に収集、尿はクリーンキャッチもしくはフォーリーカテーテルで収集したものをを用いる。検体は 4℃ で遠心分離したのちすぐに 80℃ で保存する。補体活性は C3a/C3a desArg (C3a)、C5a/C5a desArg (C5a)、C5b-9 を ELISA 法 (BD Biosciences) にて測定する。また、同じく血清および尿中の sFlt1 や PlGF 濃度を ELISA 法 (R&D Systems) で測定し、補体活性との相関性を調べる。補体活性が Preeclampsia の早期発見のマーカーになりえるのかを検討する。

最後にその補体活性と母児の予後についても比較検討する。血圧や 24 時間蛋白尿、その他の生化学検査 (肝機能、腎機能)、子癇、肺水腫、常位胎盤早期剥離といった妊娠合併症についてのデータは診療録から抽出する。

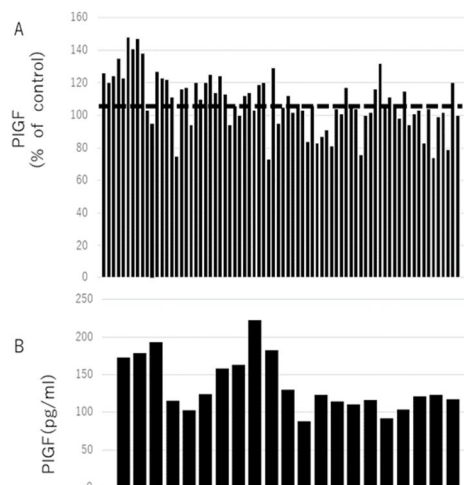
#### (2) *in vitro* モデル

これまで我々は、母体 Preeclampsia の血管モデルとして HUVEC を用いてきた。補体の影響を HUVEC の細胞機能を用いて評価する系を確立する。HUVEC を  $1 \times 10^4$  cells/well の細胞数で 96 well dish 上で培養し、24 時間後 confluent となった HUVEC に Preeclampsia 相当の sFlt-1 (100ng/ml 前後) を加え、そこに正常妊婦プール血清 (非動化 +/-) を加える。非動化することで補体の働きを抑えたものと、非動化せずに補体活性のある状況とを比較する目的である。HUVEC 培養上清における補体活性や sFlt1、PlGF 濃度を前述の ELISA 法で測定する。HUVEC の生細胞数を MTS assay で検討する。さらに血管新生能を評価する方法については Tube formation assay や Wound healing assay を用いる。このアッセイ系を用いて、補体が HUVEC に及ぼす影響を調べ、さらに Preeclampsia モデルとして至適な sFlt-1 や妊婦プール血清濃度を確立する。

さらにこの補体 Preeclampsia モデルを用いて、新規薬剤の治療効果の影響も検討する。前述のようにこれまで我々は既存薬ライブラリーから Preeclampsia 治療薬のスクリーニングを行ってきた。既存薬ライブラリーからの薬剤を Preeclampsia モデルに添加し、補体活性の検討を行うことで新規薬剤の探索を行う。血清については上記モデルで確立した妊婦血清濃度を用いる。補体については、細胞培養液中の C3a と C4a (BD Human Anaphylatoxin Cytometric Bead Array (CBA) Kit)、C5a (Quidel MicroVue C5a EIA (A021))、また補体制御蛋白である CFH (AbCam ELISA (ab137975)) を測定する。候補薬剤の至適濃度については、薬剤投与後 6、12、24、48 時間での上清中の補体活性を各時間後評価し、補体が最も抑制される至適時間についても検討する。さらに前述の検討で得られた新規薬剤の投与群と PBS 投与 (コントロール) 群の 2 群に分け、血管新生能について検討する。

### 4. 研究成果

我々は、ヒト検体で補体活性が Preeclampsia の病態に関与しているか調べるとともに、これまで開発してきたヒト臍帯血管内皮細胞を用いた Preeclampsia 母体血管内皮モデルを生かして、sFlt-1 が血管内皮障害を起こす新たなメカニズムを解明、新たな Preeclampsia モデルを確立する。また、既存薬ライブラリーをそのモデルに添加することで、補体抑制作用を介して血管内皮障害を改善することができる、妊娠中に使用可能な新規薬剤を網羅的にスクリーニングすることを目的としている。図の通り、日本固有の新たな薬剤ライブラリーを用いて新規薬剤候補を絞り込むに至っている。初年度は *in vivo* における検討として、補体が Preeclampsia の予知・予後予測マーカーになり得るかの検討を行った。血清および尿中における補体マーカーの検索を行い、Preeclampsia 発症について、補体の短期予後予測性能を評価することを目的とした。産科婦人科外来において妊婦健診を行っている妊婦を対象として、Preeclampsia 発症のリスクが高い患者を対象とし、補体活性と Preeclampsia 発症状況の相関を検証した。新規の高血圧・蛋白尿を認める妊婦における血清および尿を経時的に集積した。また、Preeclampsia 発症時にも収集



した。血液は血清分離用採血管に収集、尿はクリーンキャッチもしくはフォーリーカテーテルで収集したものをを用いた。検体は 4 で遠心分離したのちすぐに 80 で保存した。補体活性は C3a/C3a desArg (C3a)、C5a/C5a desArg (C5a)、C5b-9 を ELISA 法 (BD Biosciences) にて測定した。また、同じく血清および尿中の sFlt1 や PlGF 濃度を ELISA 法 (R&D Systems) で測定し、補体活性との相関性を調べている。補体活性が Preeclampsia の早期発見のマーカーになりえるのかを検討を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Jitsumori Mariko, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Hara Takeya, Tomimatsu Takuji, Matsuzaki Satoko, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Kobayashi Eiji, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 Obstetric Outcomes of Pregnancy After Uterine Artery Embolization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Women's Health	6. 最初と最後の頁 151-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJWH.S236443	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, Endo Masayuki, Matsuzaki Shinya, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Persistent funic presentation due to velamentous cord insertion adjacent to the internal os but not vasa previa	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 167-168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2019.10.001	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, Kawanishi Yoko, Nakagawa Satoshi, Kakigano Aiko, Takiuchi Tsuyoshi, Mimura Kazuya, Tomimatsu Takuji, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of Prophylactic Antibiotics in Bakri Intrauterine Balloon Placement: A Single-Center Retrospective Analysis and Literature Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Perinatology Reports	6. 最初と最後の頁 e106-e112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1708487	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, Endo Masayuki, Takahashi Atsushi, Doi Yohei, Sakuragi Mikiko, Kiyokawa Tomoko, Taniguchi Hidetoshi, Kitabatake Yasuji, Handa Mika, Tomimatsu Takuji, Tomiyama Yoshiaki, Isaka Yoshitaka, Kimura Tadashi.	4. 巻 111
2. 論文標題 Successful management of fetal hemolytic disease due to strong anti-Rh17 with plasma exchange and intrauterine transfusion in a woman with the D--phenotype.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02735-6	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 Matsuzaki Shinya, Okada Aiko, Endo Masayuki, Nagase Yoshikazu, Nakagawa Satoshi, Hiramatsu Kosuke, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Takiuchi Tsuyoshi, Tomimatsu Takuji, Ueda Yutaka, Ogita Kazuhide, Kimura Tadashi	4. 巻 8
2. 論文標題 Horizontal Cervix as a Novel Sign for Predicting Adhesions on the Posterior Extrauterine Wall in Cases of Placenta Previa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2141-2141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm8122141	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, Matsuzaki Shinya, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kimura Tadashi	4. 巻 7
2. 論文標題 A rare type of vasa previa	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 2263-2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2446	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 Shiomi Mayu, Matsuzaki Shinya, Kobayashi Eiji, Hara Takeya, Nakagawa Satoshi, Takiuchi Tsuyoshi, Mimura Kazuya, Ueda Yutaka, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 Endometrial carcinoma in a gravid uterus: a case report and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 425-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-019-2489-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 Matsuzaki Shinya, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Kimura Tadashi	4. 巻 58
2. 論文標題 Letter to "Cervical varices unrelated to placenta previa as an unusual cause of antepartum hemorrhage: A case report and literature review": Successful management of postpartum hemorrhage due to cervical varix: Modified Matsubara Nelaton method using Bakri balloon	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 721-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2019.07.028	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 Tomimatsu Takuji, Mimura Kazuya, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Kumasawa Keiichi, Kimura Tadashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4246-4246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20174246	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 Kanagawa Takeshi, Fujikawa Eri, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Sasahara Jun, Kimura Tadashi, Mitsuda Nobuaki, Ishii Keisuke	4. 巻 46
2. 論文標題 Clinical Characteristics of Jra Alloimmunization in Pregnancy: A Case Series	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fetal Diagnosis and Therapy	6. 最初と最後の頁 433-439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501517	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 Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Nakagawa Satoshi, Matsuzaki Satoko, Miyake Tatsuya, Takiuchi Tsuyoshi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 19
2. 論文標題 New dedicated blunt straight needles and sutures for uterine compression sutures: a retrospective study and literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Surgery	6. 最初と最後の頁 33-33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12893-019-0495-7	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 Lee Misooja, Mimura Kazuya, Endoh Masayuki, Kawanishi Yoko, Miyake Tatsuya, Kakigano Aiko, Takiuchi Tsuyoshi, Matsuzaki Shinya, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 45
2. 論文標題 Single versus multiple cervical dilation by osmotic dilator before induction of labor for second trimester abortion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 961-966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13930	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 Matsuzaki Shinya, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Nagase Yoshikazu, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Gross image of vasa previa restored in the postpartum period	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 383 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1979	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 Kakigano Aiko, Matsuzaki Shinya, Jitsumori Mariko, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Kimura Tadashi	4. 巻 6
2. 論文標題 An evident asymmetrical uterus during cesarean delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 2281 ~ 2282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.1802	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 Mehandjiev Tzvetozar R., Tenno Nodoka M., Nakura Yukiko, Georgiev Tzanko P., Minekawa Ryoko, Wakimoto Tetsu, Mimura Kazuya, Nakayama Masahiro, Kawakami Kanae, Kanagawa Takeshi, Tomimatsu Takuji, Fujita Tomio, Onouchi Yoshihiro, Takeuchi Makoto, Kimura Tadashi, Yanagihara Itaru	4. 巻 45
2. 論文標題 Impact of maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on intervillous and decidual pathology with pregnancy loss	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 78 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13798	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, Endo Masayuki, Matsuoka Keiko, Tomimatsu Takuji, Tazuke Yuko, Okuyama Hiroomi, Takeuchi Makoto, Kimura Tadashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Prenatal findings of serpentine-like syndrome with congenital intrathoracic stomach: differential diagnosis from congenital diaphragmatic hernia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 263 ~ 266
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-018-0896-8	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 Tanaka Mie, Matsuzaki Shinya, Endo Masayuki, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Takiuchi Tsuyoshi, Miyake Tatsuya, Tomimatsu Takuji, Ueda Yutaka, Kimura Tadashi	4. 巻 108
2. 論文標題 Obstetric outcomes and acceptance of alternative therapies to blood transfusion by Jehovah's Witnesses in Japan: a single-center study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 432 ~ 437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2490-7	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 Tanaka Hiroko, Kumasawa Keiichi, Kakigano Aiko, Mimura Kazuya, Endo Masayuki, Tomimatsu Takuji, Kimura Tadashi	4. 巻 499
2. 論文標題 Arginase controls soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sFlt1) to maintain pregnancy homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 150 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.086	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 Sawada Masaaki, Kakigano Aiko, Matsuzaki Shinya, Takiuchi Tsuyoshi, Mimura Kazuya, Kumasawa Keiichi, Endo Masayuki, Ueda Yutaka, Yoshino Kiyoshi, Kimura Tadashi	4. 巻 44
2. 論文標題 Obstetric outcome in patients with a unicornuate uterus after laparoscopic resection of a rudimentary horn	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1080 ~ 1086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13622	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 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 味村和哉. 遠藤誠之. 川西陽子. 三宅達也. 柿ヶ野藍子. 瀧内 剛. 松崎慎哉. 富松拓治. 木村 正.
2. 発表標題 複数回の頸管拡張は分娩時間を短縮させるか? 妊娠中期の中絶や流産処置を行った238例の検討
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 味村和哉. 木村 正.
2. 発表標題 <日本高血圧学会共同シンポジウム これからのHDP管理における内科、産科の協調> HDP患者の血圧管理の実際
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 味村和哉.
2. 発表標題 高血圧を認めた妊婦の検査は？
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 味村和哉. 遠藤誠之. 松岡圭子. 富松拓治. 田附裕子. 奥山宏臣. 竹内 真. 木村 正.
2. 発表標題 胎児横隔膜ヘルニアとの鑑別が困難であった serpentine-like syndrome の症例
3. 学会等名 公益社団法人日本超音波医学会第46回関西地方会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 味村和哉. 遠藤誠之. 三宅達也. 柿ヶ野藍子. 松崎慎哉. 川西陽子. 富松拓治. 木村 正.
2. 発表標題 胎盤ポリープ：当院における妊娠中期の中絶や流産処置を行った345例からの検討
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 味村 和哉、木村 正
2. 発表標題 腎疾患合併妊娠の周産期管理
3. 学会等名 第28回 腎と妊娠研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 味村 和哉、富松 拓治、柿ヶ野 藍子、木村 正
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群の病態に基づく網羅的新規治療薬探索 (Drug Repositioning)
3. 学会等名 第39回日本妊娠高血圧学会 総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 味村和哉 他
2. 発表標題 当院における妊娠中期の中絶や流産処置を行った335例の検討
3. 学会等名 第54回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuya Mimura
2. 発表標題 The management of pregnant women with chronic kidney disease: An 8-year review in a tertiary care center
3. 学会等名 the Congress of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 味村和哉
2. 発表標題 周産期超音波の使い方~A picture is worth a thousand words~
3. 学会等名 第11回大阪産婦人科臨床フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 味村和哉
2. 発表標題 ウレアプラズマによる周産期感染症 ~ 早産予防外来に関して
3. 学会等名 第4回 周産期医療研修会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 味村和哉 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 73
3. 書名 妊娠高血圧症候群新定義・分類運用上のポイント	

1. 著者名 味村和哉、金山 尚裕、池田 智明 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 196
3. 書名 胎児発育不全	

1. 著者名 味村和哉、木村正 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 708
3. 書名 実践 臨床生殖免疫学	

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