

平成21年4月1日現在

研究種目：若手スタートアップ
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19890193
 研究課題名（和文）
 合併症妊娠における着床異常の解明：アディポネクチンおよび関連サイトカインの関与
 研究課題名（英文）
 Alteration of Adiponectin and related cytokines in implantation disorder for complicated pregnancy
 研究代表者 成瀬 勝彦 (KATSUHIKO NARUSE)
 奈良県立医科大学・医学部・助教
 研究者番号 70453165

研究成果の概要：

母体のインスリン感受性・抗炎症サイトカインであるアディポネクチン(Adn)が、絨毛細胞の浸潤に影響を及ぼしていることから妊娠糖尿病など低 Adn 血症の妊婦の高い流産率や子宮内胎児死亡の原因となっている可能性や、妊娠高血圧症での高 Adn 血症は胎盤に対し保護的に働くものの、プロテアーゼ産生低下については代償できないことなど、これまで不明であった妊娠中のいくつかの悲劇的な合併症の病態の一環が明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,290,000	0	1,290,000
2008年度	1,310,000	393,000	1,703,000
総計	2,600,000	393,000	2,993,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：妊娠、アディポネクチン、インスリン抵抗性、絨毛細胞、胎盤、脂肪細胞、サイトカイン、プロテアーゼ

1. 研究開始当初の背景

ヒト妊娠の成立は未だ数多くの謎に満ちているが、昨今の分子生物学の研究技術の発展により、妊娠の成立と母児間の免疫寛容、クロストークの秘密が明らかになりつつある。

受精卵に由来する絨毛膜栄養膜細胞(EVT)は着床の過程で、母体側の子宮内膜と子宮筋層に妊娠の前半を通じて次第に浸潤してゆく (Bischof P, et al. Int J Biochem Cell Biol 37, 1-16, 2005)。この過程は EVT の母体側への侵入 (8～10 週) と、胎盤血流抵抗を減少させるための子宮ラセン動脈の分解・再構築 (12～14 週) という厳密に制御された過程の組み合わせであるが、それぞれの仕組みと制御のメカニズムについては、未だ定説がない。EVT そのもののプログラムであるとも、

母体脱着膜内の要因が重要であるとも、組織中の低酸素状態の影響であるともされる (Pijnenborg R, et al. Placenta 27, 939-958, 2006)。

他方、母児に重篤な結果をもたらしながら未だ原因の不明な疾患である妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群および子宮内胎児発育遅延といった妊娠合併症には、着床の異常と母児免疫の異常が重要な病因・病態であるとされる。これには妊娠初期の不全な着床による酸素濃度の不足、過度な母児間免疫応答や各種のサイトカインが関与すると言われているが、未だ定説はない。しかし臨床的には、妊娠糖尿病や軽症妊娠高血圧症候群の発症は肥満妊婦に多く、逆に重症妊娠高血圧症候群は痩せた妊婦にも多く発症することから、これら疾患の成立に対する肥満・脂肪細胞とインスリン抵抗性の関与が推察されてきた

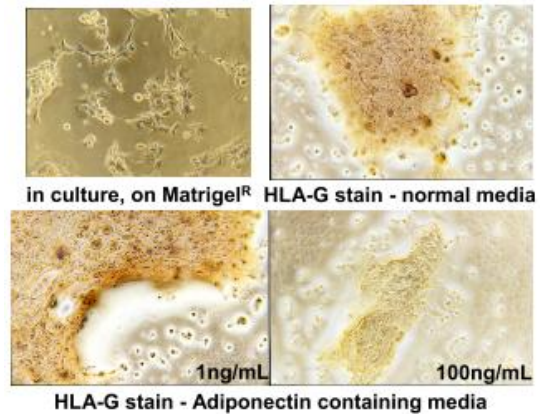
(Solomon CG, et al. Hypertension 37, 232-239, 2001)。そして近年、脂肪細胞から高濃度に血中に分泌される強力なインスリン感受性サイトカイン、アディポネクチンが同定されたことから、この関与についての基礎的検討が期待されている。

アディポネクチンは大阪大学の松澤らにより 1996 年に同定された脂肪細胞、特に内臓脂肪から分泌されるサイトカイン (アディポサイトカイン、またはアディポカイン) であり、ヒト血中に高濃度 (~30 μ g/mL) に存在する。その動態は脂肪細胞の自己抑制作用と考えられ、肥満、2 型糖尿病、心血管疾患で低下し、インスリン抵抗性と反比例することが分かっている。PPAR- α と AMP kinase の upregulation によるインスリン感受性の亢進が主たる機能であるが、これに加えて TLR-(I κ B)-NF κ B pathway 阻害~TNF- α 抑制による抗炎症作用が重要である。2 種のレセプター (Adipo-R1, Adipo-R2) を持つことが知られており、活性にはこれらの発現が関与していると考えられてきたが、最近、高活性型 (多量体) の存在が同定され、新たに検討が為されるようになった。

我々は非妊婦と正常妊婦のうち、基礎値の違いを除外するため妊娠前 BMI25 以下の症例につき、RIA 法で血中アディポネクチン濃度を測定し、正常の妊娠で血中アディポネクチンが低下することを世界で初めて発表した (Naruse K, et al. J Reprod Immunol 65, 65-75, 2005)。また妊娠高血圧腎症 (PE) 妊婦については正常妊婦に比し上昇することが明らかとなった。この高値は一般的な成人の高血圧とは正反対の変動であり、パラドックスとして指摘されると同時に、特に重症の PE が、インスリン抵抗性に由来する一般の高血圧とは病態として異なることを示し、PE の病態の大部分は Acute inflammation であるという、産科臨床医が経験的に感じていた知見をサポートするエビデンスとなった。

このように、アディポネクチンの血中の存在は正常・異常妊娠双方で証明されつつあるが、このヒト血中にふんだんに存在するアディポネクチンが、実際に妊娠初期の着床に与える影響については、これまで検討されたことがなかった。研究代表者は予備実験として、まず子宮内の着床部位をパンチ生検したサンプル (Robson SC, et al. Am J Obstet Gynecol 187, 1349-1355, 2002) を用いてアディポネクチンおよびそのレセプターの発現を免疫組織染色法で検討したところ、アディポネクチンが子宮筋層にびまん性に分布していることと、アディポネクチンのレセプターが脱落膜細胞と EVT の分化型である巨細胞表面に強く局在していることを発見した。さらに、前述の純粋分離 EVT を、濃度の異なるリコンビナント・アディポネクチン

を加えた培養液で培養すると、非添加 (図 2-B) に比し、1 ng/ml の低濃度で EVT の活性は亢進するのに対し、100 ng/ml の高濃度で



は強く抑制される (写真) ことを発見し、この実験結果を世界産婦人科連合総会の招請講演において発表した (Invited Speaker, XVIIIth FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Malaysia, 2006 年 11 月)。

2. 研究の目的

これらの予備実験の結果をふまえ、我々は母体のアディポネクチン濃度が着床のプロセスに影響を与え、これが低値 (妊娠糖尿病)・高値 (妊娠高血圧症候群) となる症例では後の流産や子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延の原因となるという仮説を立てた。そしてこれを解明するために、純粋な方法にて分離された胎盤由来絨毛細胞において、異なるアディポネクチン濃度や酸素濃度環境下で培養することでその浸潤能、プロテアーゼ活性、サイトカイン産生やアディポネクチン・レセプターの発現がどのように変化し、着床に関わる因子が亢進・阻害されているのかを検討することを目的とした。

日本において、肥満は妊娠の高齢化・食生活の欧米化により現在増加の一途にある。アディポネクチンが妊娠の成立に深く関与していることが明らかになれば、糖尿病を合併した妊婦については少なくとも血中アディポネクチン濃度をマーカーとした嚴重な血糖・インスリン管理を行うことで、胎児死亡や周産期合併症を減らすことに貢献できるであろうし、他方、妊娠高血圧症候群については未だにその病態について明らかな指標がなく、その病態の主因を明らかにすることで、本疾患に合併しやすい早産、子宮内胎児遅延、常位胎盤早期剥離といった悲劇的な結果につながる多くの疾患について更なる早期診断および治療への道を開くことを最終的な目的とする。

3. 研究の方法

(1) 妊娠高血圧腎症および妊娠糖尿病妊婦における多量体アディポネクチンおよび脳性利尿ペプチド (BNP) 濃度の測定

まず予備的な実験として、高活性型である多量体アディポネクチンを正常・妊娠高血圧および妊娠糖尿病妊婦血清を用いて測定し、生体内でのアディポネクチンが活性をもって病態に関与している可能性を示す実験を行った。同意を得た重症妊娠高血圧腎症妊婦と同時期の正常妊婦から採血を行い、直ちに血清を分離し凍結した。また妊娠糖尿病妊婦の数症例からは妊娠期間中に経時的に採血を行い、妊娠同時期の10~90パーセントイル値と比較することとした。血清中の総アディポネクチン濃度と多量体アディポネクチン濃度をプロテアーゼ前処置併用 ELISA 法 (第一化学薬品株) にて測定し、総アディポネクチン中に多量体アディポネクチンの占める割合 (HMW 比) を算出し、比較した。

さらに、本研究期間のうちに、心不全患者において血中アディポネクチン濃度が血清中の脳性利尿ペプチド (BNP) と相関することが内科領域の研究より明らかとなってきた。このことから、本研究でも血清中の BNP 濃度を EIA 法にて測定した。この測定結果については妊娠高血圧腎症・正常妊婦双方の結果を合わせ、総アディポネクチンおよび多量体アディポネクチンとの相関を検討した。

(2) 脂肪細胞培養系を用いた BNP によるアディポネクチン分泌亢進作用の基礎的な証明 (1) の追加実験

BNP のアディポネクチン分泌に与える作用をより明らかにするため、以下の方法で追加実験を行った。

ヒト皮下脂肪前駆細胞 (CA802s05a・東洋紡株) を 96 ウェルプレート上で 0.5×10^4 個 / ウェルで培養し、分化培地 (東洋紡株) にて脂肪細胞へと分化させた。血清微添加培地に変更し、BNP を異なる濃度で添加して 4 時間および 24 時間培養した。また BNP の阻害剤 A71915 添加の効果も検討した。上清中の総アディポネクチン濃度を ELISA 法 (第一化学薬品株) にて測定した。

(3) 満期胎盤絨毛細胞の低酸素・高アディポネクチン培養における細胞活性・細胞死とサイトカイン・プロテアーゼ産生に関する検討

同意を得た正常妊娠の満期予定帝王切開症例から胎盤を採取し、血液や血管、脱落膜などを十分除いた上で細切した。Trypsin で分解した後、Percoll 法にて Cytotrophoblast

分画 (絨毛細胞) を抽出した。

分離された絨毛細胞を fibronectin プレート上で一晩培養後、5%・0.1%の低酸素環境下と、100ng/ml~10μg/ml のリコンビナント・アディポネクチン添加下でそれぞれ 24 時間培養した。

培養後の細胞の活性を MTT アッセイにて、また細胞死の発生を LDH cytotoxicity アッセイにて検討した。上清中の IL-1β、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、MMP-2、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2、PlGF、Total / Active PAI-1 濃度について、SearchLight® Multiple ELISA assay (Thermo Fisher Scientific, MA) にて検討した。

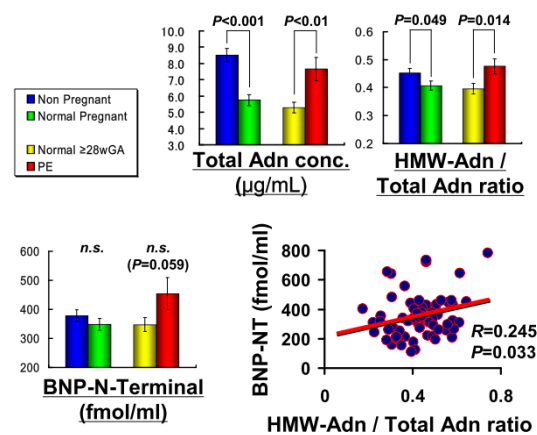
(4) 絨毛癌細胞系を用いた絨毛細胞の浸潤能・分化能に与えるアディポネクチンの影響に関する検討

絨毛癌細胞系 JAR および JEG-3 をコンフルエントになるまで培養した後、下層にリコンビナント Adn を 10 μg/mL~1ng/mL で添加した 8 μm 孔の Matrigel® 塗布トランスウェル (Invasion Assay kit, BD Inc.) で 24 時間培養した。下面に浸潤した細胞数をカウントし、浸潤能につき比較検討した。

また、絨毛癌細胞系 BeWo を用い、フィブロネクチン・コートされた 24 ウェルプレート上で Confluent になるまで培養した後、Wound Healing Assay を行って 24 時間観察し、その Migration を検討した。

4. 研究成果

(1) 妊娠高血圧腎症および妊娠糖尿病妊婦における多量体アディポネクチンおよび脳性利尿ペプチド (BNP) 濃度の測定

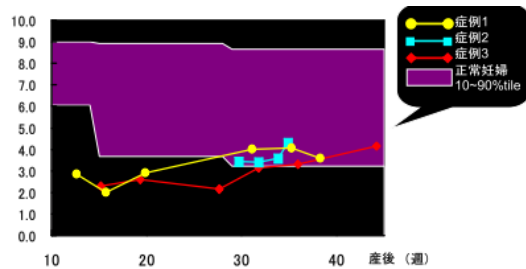


総アディポネクチンは既報同様、正常妊娠で著明に低下し、妊娠高血圧腎症で有意な上昇を認めた。妊娠前の肥満に基礎値の違いを除外するため、妊娠前 BMI が 25 以下の症例に限定しても、同様の傾向を示した。

多量体アディポネクチン比は、正常妊娠で

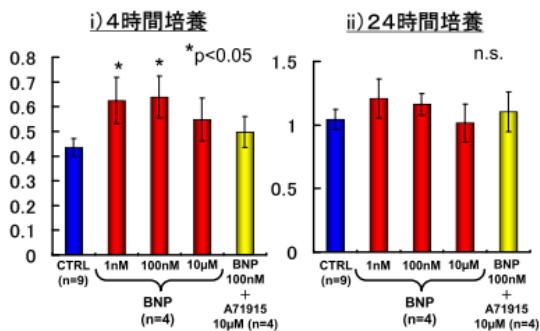
低下したが、肥満のない症例に限定するとこの有意差は消失し、アディポネクチン活性の違いが、妊婦でも脂肪細胞により能動的にコントロールされている可能性が示唆された。妊娠高血圧腎症では多量体アディポネクチンの比率も上昇していることが示され、分泌量だけでなくその活性も上昇していることがわかり、病態における作用がより強く推察された。

BNP については妊娠高血圧腎症で上昇傾向を示し、特に肥満例を除いた検討では有意な上昇を認めた。相関を検討したところ、総アディポネクチン濃度は BNP と関連しなかったが、HMW-Adn 比は BNP と正の相関を示すことが明らかとなり、少なくとも脂肪細胞の機能の面で、BNP がアディポネクチン産生に影響を与えていることが強く示唆された。



妊娠糖尿病妊婦において、総アディポネクチン値($\mu\text{g}/\text{mL}$)はコントロール不良の妊娠初期には異常低値をとり、良好なコントロールとなつてからは正常妊婦の 90 パーセントイル下限値をとることが明らかとなり、妊娠中のインスリン抵抗性をよく反映している可能性が示された。

(2) 脂肪細胞培養系を用いた BNP によるアディポネクチン分泌亢進作用の基礎的な証明 (1) の追加実験

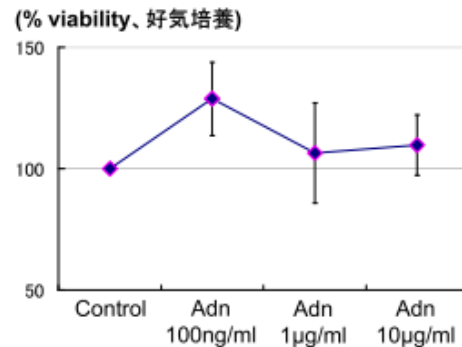


4 時間培養された脂肪細胞において、BNP の 1nM および 100nM の添加は有意にアディ

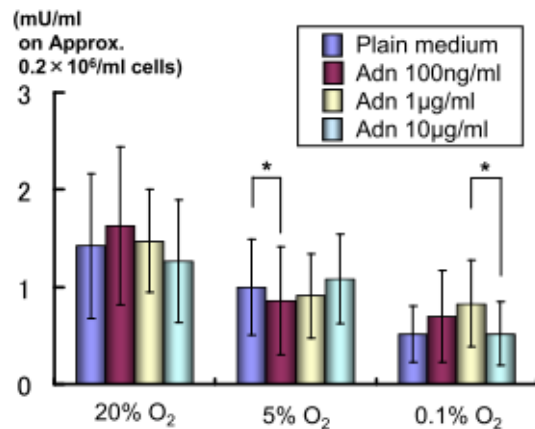
ポネクチン濃度(ng/mL)を上昇させた。この上昇は阻害剤により阻害されたことから、この作用が BNP によることが確認された。これに対し、24 時間の培養では同様の傾向はあるものの、有意差は認められなかった。BNP の作用が速効性・短時間であることが考えられ、また脂肪細胞が通常の状態であディポネクチン産生能を持っていることを示している。

この基礎的検討から、妊娠高血圧腎症において認められる BNP とアディポネクチン分泌の相関は、脂肪細胞レベルでも直接起っている可能性が明らかとなり、妊娠高血圧腎症におけるアディポネクチン濃度上昇の機序の一つが初めて示唆された。

(3) 満期胎盤絨毛細胞の低酸素・高アディポネクチン培養における細胞活性・細胞死とサイトカイン・プロテアーゼ産生に関する検討



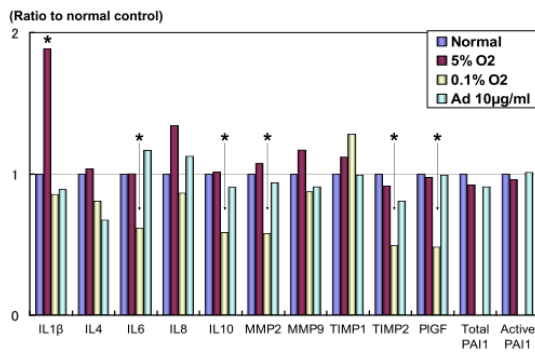
MTT アッセイ：アディポネクチン添加により、細胞活性は亢進する傾向を示した。この変化は添加濃度によって変動した。



LDH アッセイ：低酸素環境での培養は細胞死を抑制する傾向にあった。またアディポネクチンの添加濃度によっては、細胞死はさらに有意に抑制された。

マルチプル・サイトカインアッセイ：微好気環境での培養により、IL-1 β が有意な産生上昇を示した。これに対し、嫌気性培養では

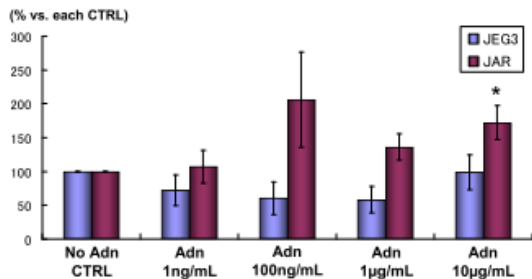
IL-6、IL-10、PlGF といったサイトカインの



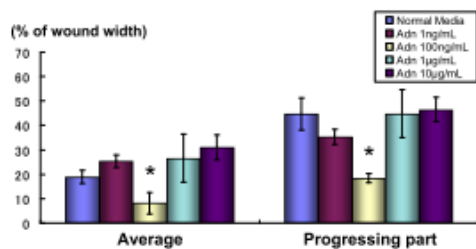
抑制を認めた。プロテアーゼでは MMP-2/TIMP-2 系の抑制を認めたが、MMP-9/TIMP-1 系は変動しなかった。アディポネクチン添加による影響については、今回有意なものは認められなかった。

低酸素培養により、満期胎盤絨毛細胞の細胞死は抑制され、いくつかのサイトカイン産生は低下し、IL-1βのみ上昇を認めた。低酸素よりもむしろ生理的でない高酸素や活性酸素が影響する可能性もあり、各種病態における実際の胎盤環境については更なる検討を要する。またアディポネクチンはこれらサイトカイン産生には直接影響を与えなかったが、細胞活性を上昇させ細胞死を抑制する効果が示唆された。

(4) 絨毛癌細胞系を用いた絨毛細胞の浸潤能・分化能に与えるアディポネクチンの影響に関する検討



Invasion assay: 絨毛癌細胞系 JAR は高濃度のアディポネクチン添加で浸潤能の有意な亢進を認めた。他方、JEG-3 はむしろその浸潤能を抑制される傾向にあったが、有意ではなかった。



Migration assay: 絨毛癌細胞系 BeWo において、中等量のアディポネクチン添加で

Migration が有意に抑制された。

細胞種によりアディポネクチンへの反応性が異なり、またその濃度についても検討の必要があるが、細胞の分化・浸潤にアディポネクチンが影響を与える可能性が示唆された。

(5) まとめ

正常妊娠では非妊婦に比し、アディポネクチン値の低下が認められ、生理的インスリン抵抗性の発現に関与している可能性が考えられた。特に高活性型多量体アディポネクチンは良い指標となる可能性がある。また、妊娠糖尿病ではアディポネクチン濃度がインスリン抵抗性の臨床的なマーカーとなりうる可能性が示された。

さらに、正常・異常の妊娠で Adn の分泌量と活性の変化が脂肪細胞に起因していることが強く推測され、血中 BNP 濃度が HMW-Adn 比と正の相関を示すことが示され、脂肪細胞培養系による基礎的検討により、BNP に即時的な Adn 分泌促進作用を確認した。このことから、PE における Adn 分泌亢進は BNP の作用によるものであることが示唆された。

また、アディポネクチンの直接的な作用として、胎盤の着床部位で初期絨毛細胞についてアディポネクチン濃度の変化が着床の過程に影響を及ぼす可能性が示され、かつ正常妊娠の満期胎盤ではアディポネクチンの保護的な作用が明らかとなり、妊娠の正常経過におけるアディポネクチンの必要性が明らかになった。現在のところその作用は濃度や細胞種により一定せず、さらなる検討が必要であるが、これらの事実をより詳細に解明できれば、今後、妊娠高血圧腎症に加えて妊娠糖尿病や肥満などに関連する妊娠の不幸な転帰の一因が明らかになるかもしれない。

本研究によるこれらの成果は、妊娠高血圧症候群におけるアディポネクチン上昇の機序や、妊娠糖尿病における不妊・不育症の原因を説明するための重要な基礎的知見を提供したといえる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. 成瀬勝彦, 大野木 輝, 吉田昭三, 坂田麻理子, 佐道俊幸, 北中孝司, 小林 浩.
【学術奨励賞受賞記念論文】胎盤絨毛細胞の低酸素環境/高アディポネクチン環境におけるプロテアーゼおよびサイトカイン産生の多元的解析. 日本妊娠高

- 血圧学会雑誌. 15; 21-24, 2007.
2. 成瀬勝彦. アディポネクチンと妊娠：生理的インスリン抵抗性の発現. 糖尿病と妊娠. 8; 55-58, 2008.
 3. Naruse K, Lash GE, Innes BA, Otun HA, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Localisation of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and tissue inhibitors for MMPs (TIMPs) in uterine natural killer cells in early human pregnancy. *Hum Reprod*. 24 (3): 553-561, 2009. Epub 2008 Dec 16.
 4. Naruse K, Lash GE, Bulmer JN, Innes BA, Otun HA, Searle RF, Robson SC. The Urokinase Plasminogen Activator (uPA) System in Uterine Natural Killer Cells in the Placental Bed During Early Pregnancy. *Placenta*. 2009 Mar 7. [Epub ahead of print]

[学会発表] (計 23 件)

1. 成瀬勝彦, 佐道俊幸, 坂田麻理子, 吉田昭三, 重富洋志, Stephen C. Robson, 小林 浩. 妊娠初期の子宮組織妊卵着床部位におけるアディポネクチンおよびレセプターの発現に関する検討. 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会 (2007 年 4 月 16 日、京都：ポスター)
2. 成瀬勝彦, Gendie E. Lash, Barbara A. Innes, 大野木 輝, 吉田昭三, 坂田麻理子, 佐道俊幸, Judith N. Bulmer, Stephen C. Robson, 小林 浩. 子宮 NK 細胞-Extravillous trophoblast 共培養系による妊娠初期母児免疫応答の再現とサイトカイン・クロストークの構築. 生殖医学フォーラム (2007 年 7 月 13 日、京都：口演)
3. 成瀬勝彦, 大野木 輝, 吉田昭三, 坂田麻理子, 佐道俊幸, 北中孝司, 大井豪一, 小林 浩. 満期胎盤絨毛細胞に対するアディポネクチンのネクロシス抑制効果. 第 31 回日本産婦人科栄養代謝研究会 (2007 年 8 月 10 日、岡山：口演)
4. 成瀬勝彦. 妊娠の生理と病理におけるアディポネクチンとプロテアーゼ. CPIPT 学会 (2007 年 8 月 4 日、大阪：シンポジウム)
5. Naruse K, Lash GE, Innes BA, Oliveira LG, Otun HA, Searle RF, Bulmer JN, Robson SC. Cytokine secretion by uterine natural killer cells in coculture with extravillous trophoblast. 13th World congress of International Federation of Placenta Associations meeting (IFPA) (2007.8.18. Kingston, Canada=Y.W.Loke Young Investigators Award 受賞：ポスター)
6. Naruse K, Lash GE, Innes BA, Otun HA, Oliveira LG, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Uterine natural killer cells disrupt vascular smooth muscle structure in vitro: A role in spiral artery remodeling? 13th World congress of International Federation of Placenta Associations meeting (IFPA) (2007.8.18. Kingston, Canada =ワークショップ)
7. 成瀬勝彦, 坂田麻理子, 大井豪一, 小林 浩. アディポネクチンおよび関連サイトカインの妊娠生理と病態への関与. 第 25 回周産期医療研究会 (2007 年 9 月 15 日、鹿児島：口演)
8. Naruse K, Innes BA, Lash GE, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Shigetomi H, Bulmer JN, Robson SC, Kobayashi H. Expression and effect of adiponectin and adiponectin-receptors at the feto-maternal interface in early pregnancy. 20th Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology meeting (AOCOG) (2007.9.24. Tokyo：ポスター)
9. 成瀬勝彦, 大野木 輝, 吉田昭三, 坂田麻理子, 佐道俊幸, 北中孝司, 小林 浩. 胎盤絨毛細胞の低酸素環境/高アディポネクチン環境におけるプロテアーゼおよびサイトカイン産生の多元的解析. 第 28 回日本妊娠高血圧学会 (2007 年 10 月 19 日、愛媛=学術奨励賞受賞：ポスター)
10. 成瀬勝彦. アディポネクチンと妊娠：生理的インスリン抵抗性の発現. 第 23 回日本糖尿病・妊娠学会 (2007 年 11 月 23 日、大阪：シンポジウム)
11. 成瀬勝彦, 大野木 輝, 野口武俊, 坂田麻理子, 佐道俊幸, 北中孝司, 大井豪一, 小林 浩. 正常妊娠における高活性型多量体アディポネクチン血中濃度の検討. 第 23 回日本糖尿病・妊娠学会 (2007 年 11 月 24 日、大阪：口演)
12. 成瀬勝彦, 大野木 輝, 重富洋志, 野口武俊, 坂田麻理子, 佐道俊幸, 北中孝司, 大井豪一, 小林 浩. 満期胎盤絨毛細胞の低酸素培養系におけるサイトカインおよびプロテアーゼ産生の変化. 第 22 回日本生殖免疫学会 (2007 年 12 月 1 日、東京：口演)

13. 成瀬勝彦、佐道俊幸、坂田麻理子、吉田昭三、野口武俊、大野木輝、重富洋志、北中孝司、小林 浩. 重症妊娠高血圧腎症における単球性ケモカイン MCP-1/CCL-2 の変動とケモカイン-アディポサイトカイン・クロストーク. 腎と妊娠研究会 (2008年3月1日、東京：口演)
14. 成瀬勝彦、佐道俊幸、坂田麻理子、野口武俊、大野木 輝、重富洋志、北中孝司、小林 浩. 正常妊娠と妊娠高血圧症候群における多量体アディポネクチンの変動と脳性利尿ペプチド (BNP) との関連. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 (2008年4月13日、横浜＝優秀演題賞受賞：口演)
15. 成瀬勝彦、大野木輝、重富洋志、坂田麻理子、佐道俊幸、北中孝司、小林浩. 満期胎盤由来絨毛細胞における低酸素環境とアディポネクチンの影響. 第44回日本周産期・新生児医学会 (2008年7月15日、横浜：口演)
16. 成瀬勝彦、大野木輝、山崎友維、佐道俊幸、坂田麻理子、野口武俊、赤坂珠理晃、植栗千陽、小池奈月、西岡和弘、小林 浩. ヒト満期胎盤の低酸素刺激によるプロテアーゼ産生の変化～生体由来絨毛細胞を用いた検討. CPIPT (2008年8月22日、大阪＝学会奨励賞受賞：ポスター)
17. Naruse K, Oonogi A, Noguchi T, Yoshida Y, Sakata M, Sado T, Kitanaka T, Oi H, Kobayashi H. High Adiponectin and Low Oxygen Culture of Term Placental Trophoblast: Effects on Cytokine / Protease Secretion. 14th International Federation of Placenta Associations meeting (IFPA) (2008.9.12. Seggau Castle, Austria：ポスター)
18. Naruse K, Oonogi A, Sado T, Sakata M, Noguchi T, Yamasaki Y, Kitanaka T, Kobayashi H. High Molecular Weight- Adiponectin and Brain-type Natriuretic Peptide in Preeclamptic Maternal Serum and Cultured Adipocyte. 16th World congress of the International Society for the Study of Hypertension (ISSHP) (2008.9.22. Washington DC = Young Investigators Award 受賞：口演)
19. 成瀬勝彦. 妊娠高血圧症候群とアディポネクチン：高活性型多量体アディポネクチン血中濃度と胎盤絨毛細胞の高アディポネクチン／低酸素培養. 第29回日本妊娠高血圧学会：学術奨励賞記念講演 (2008年10月12日、福島：特別講演)
20. 成瀬勝彦、Lash GE、Innes BA、大野木輝、坂田麻理子、佐道俊幸、大井豪一、Bulmer JN、Robson SC、小林 浩. ヒト胎盤の着床と浸潤における液性因子：プロテアーゼとインヒビターの絨毛細胞浸潤とらせん動脈再構築への影響を中心に. 第16回日本胎盤学会 (2008年11月13日、浜松：シンポジウム)
21. 成瀬勝彦、山崎友維、大野木 輝、野口武俊、吉田昭三、坂田麻理子、佐道俊幸、北中孝司、小林 浩. 脂肪細胞におけるアディポネクチン産生誘導機構の解明：脳性利尿ペプチド(BNP)の関与. 第24回日本糖尿病・妊娠学会 (2008年11月28日、高崎：口演)
22. 成瀬勝彦、大野木 輝、野口武俊、坂田麻理子、佐道俊幸、北中孝司、大井豪一、小林 浩. 体外受精・胚移植後分娩における胎盤重量・面積・体積に関する検討. 第23回日本生殖免疫学会 (2008年12月7日、富山：口演)
23. Naruse K, Onogi A, Sado T, Yoshizawa Y, Noguchi T, Sakata M, Oi H, Kobayashi H. Increase of High Molecular Weight / Active Form Adiponectin in Preeclampsia is Induced by Brain-type Natriuretic Peptide on Adipocyte. 56th Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigation (2009.3.19. Glasgow, UK：ポスター)

〔図書〕 (計 1 件)

1. 成瀬勝彦, 小林 浩. セリンプロテアーゼの検出：ザイモグラフィ、活性測定、RT-PCR (uPA, tPA およびインヒビター). がん転移研究の実験手法 (各章分担執筆). 金芳堂 258-262, 2008

6. 研究組織

(1)研究代表者

成瀬 勝彦 (Katsuhiko Naruse)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 70453165

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(付)研究協力者

●奈良県立医科大学 産婦人科学教室

小林 浩 (Hiroshi Kobayashi)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号 40178330

大井 豪一 (Hidekazu Oi)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号 10283368

北中 孝司 (Takashi Kitanaka)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号 10211195

山田 嘉彦 (Yoshihiko Yamada)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号 80275346

佐道 俊幸 (Toshiyuki Sado)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 50275335

古川 直人 (Naoto Furukawa)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 50347556

坂田 麻理子 (Mariko Sakata)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 00445058

吉田 昭三 (Shozo Yoshida)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 40347555

野口 武俊 (Taketoshi Noguchi)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 10464661

金山 清二 (Seiji Kanayama)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 10423914

春田 祥治 (Shoji Haruta)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号 30448766

吉澤 (辻) 順子 (Yoriko Yoshizawa nee Tsuji)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 80526723

大野木 輝 (Akira Oonogi)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 10458036

重富 洋志 (Hiroshi Shigetomi)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 20433336

赤坂 珠理晃 (Juria Akasaka)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 90526724

植栗 千陽 (Chiharu Uekuri)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 00526725

小池 奈月 (Natsuki Koike)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 20526785

西岡 和弘 (Kazuhiro Nishioka)
奈良県立医科大学附属病院・医員
研究者番号 40526787

●奈良県立医科大学 臨床研修センター

山崎 友維 (Yui Yamasaki)
奈良県立医科大学・臨床研修センター・臨床研修医

●Institute of Cellular Medicine (ex. School of Surgical and Reproductive Sciences), Newcastle University, UK

Stephen C. Robson, MD

Judith N. Bulmer, PhD

Gendie E. Lash, PhD

Barbara A. Innes, HNC

Roger F. Searle, PhD

Harry A. Otun, PhD

Leandro G. Oliveira, MD