

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08215

研究課題名(和文) 脊髄髄膜瘤に対する組み替えHGF蛋白を用いた新規胎児治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel fetal treatment for myelomeningocele using recombinant HGF protein.

研究代表者

落合 大吾 (Ochiai, Daigo)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：80348713

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)：脊髄髄膜瘤モデルラットの新規治療法の開発のため、成人の脊髄損傷で実績のある肝細胞成長因子(HGF)の羊水腔内投与と局所投与を行った。羊水腔内投与では、十分な治療効果が得られなかったが、病変部近傍に対するHGFの局所投与により、脊髄神経の炎症性サイトカインの発現量が低下し、一定の治療効果が示唆された。

また、脊髄髄膜瘤モデルラットから脊髄神経のみを摘出する新たな手技を開発した。従前は、病変部から摘出していたため、周辺支持組織がコンタミネーションしていた可能性があった。しかし、本法は頭側から確実に引く抜くことができ、かつマイクロサージャリーのような特殊な器具を必要としないため、より簡便である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊髄髄膜瘤は確立された治療法がない周産期難治性神経疾患であり、新たな治療法の開発が急務である。脊髄損傷に有効であるHGFを動物モデルに投与したところ、炎症性サイトカインの発現量が低下した。これによりHGFが脊髄髄膜瘤に対して有効である可能性が示唆されたが、他の因子については十分な効果が認められなかったため、至適投与量・投与間隔のさらなる検討が必要である。

そのためには、脊髄髄膜瘤モデルラット胎仔から脊髄神経のみを確実に摘出する手術法が必要であるが、本研究を通じて安定した手技の確立に成功した。

研究成果の概要(英文)：To develop a novel treatment for a rat model of myelomeningocele, intra-amniotic cavity and local administration of hepatocyte growth factor (HGF), which has a proven track record in adult spinal cord injury, was used. Intra-amniotic administration did not produce a sufficient therapeutic effect, but local administration of HGF in the vicinity of the lesion decreased the expression of inflammatory cytokines in the spinal nerves, suggesting a certain therapeutic effect.

A new technique was also developed to remove only the spinal nerves from a rat model of myelomeningocele. Previously, the nerves were removed from the lesion, which may have been contaminated supporting tissue. However, this method is simpler, as it can be reliably pulled out from the head side and does not require special instruments such as microsurgery.

研究分野：産婦人科

キーワード：脊髄髄膜瘤 肝細胞成長因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 脊髄髄膜瘤について

脊髄髄膜瘤は胎児期の神経管の閉鎖不全により、羊水中に露出した脊髄が損傷し、非可逆性の神経障害を引き起こす疾患である。膀胱直腸障害や下肢の運動感覚障害など、生涯にわたる重篤な後遺症をきたすこともあり、新規の治療法の開発が必要である。経腹超音波断層法の発展に伴い胎児期の診断が可能になり、脊髄髄膜瘤胎児に対する外科的閉鎖術の臨床試験が行われ、胎児期の介入が有効である可能性が示されている。しかし、妊娠中の開腹術、子宮切開術は早産や子宮破裂のリスク上昇と関連するため、より低侵襲な胎児治療法の開発が求められている。

(2) ヒト羊水幹細胞について

ヒト羊水幹細胞 (human amniotic fluid stem cells; hAFSC) は、羊水中に存在する胎児由来の間葉系幹細胞の一種で、強い抗炎症作用・神経保護効果があることが知られている。hAFSC を種々の周産期難治性神経疾患に対する細胞療法の細胞源として利用できる可能性が示されている。申請者らの研究チームでは、以前に、脊髄髄膜瘤モデルラットの羊水腔内に hAFSC を投与し、その治療効果を検討した。その結果、投与された hAFSC の一部は、脊髄髄膜瘤の病変部に生着して脊髄を被覆し、神経細胞を保護している可能性が示唆された。直接的な被覆以外で、神経細胞の保護効果の中心的な役割を担っていると推測された因子が、肝細胞成長因子 (hepatocyte growth factor; HGF) であった。

(3) HGF について

HGF は、肝臓から単離された成長因子であるが、脊髄損傷や筋萎縮性側索硬化症に対して治療効果が報告されている。特に成人の脊髄損傷に対して、HGF を脊髄腔内に投与したときの安全性および有効性を確認する第 I/II 相臨床試験が実施されており、HGF による神経細胞の保護効果が注目されている。

2. 研究の目的

(1) HGF による子宮内治療

本研究の目的は、胎児の脊髄損傷ともいえる脊髄髄膜瘤に対して HGF が治療効果を有するか検討することである。hAFSC による脊髄髄膜瘤の治療では、直接被覆による治療効果と HGF による治療効果が認められたが、本研究は HGF のみを投与し、脊髄神経の保護作用や HGF の受容体の発現を評価して治療効果を検討した。

(2) 脊髄髄膜瘤の評価法の確立

ラット脊髄髄膜瘤モデルにおいて、脊髄における各種サイトカインの発現を安定的に評価するため、病変部の脊髄神経のみを摘出する新たな手術手技の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) HGF による子宮内治療

妊娠 10 日目の Sprague-Dawley ラット母獣にレチノイン酸を経口投与し、胎仔に脊髄髄膜瘤を誘導した。妊娠 17 日目に開腹し子宮を露出、子宮壁を透視して胎仔に脊髄髄膜瘤の病変があることを確認した後、HGF の投与を行った。HGF は組み換えヒト HGF (recombinant human HGF; rhHGF) をダルベッコリン酸緩衝生理食塩水 (Dulbecco's phosphate-buffered saline; D-PBS) に希釈し、32G 針を装着したハミルトンシリンジを用いて胎仔 1 匹辺り 4 μ g 投与した。投与方法は、羊水腔内への投与に加え、胎仔の脊髄髄膜瘤病変部への局所投与とした。

(2) 脊髄髄膜瘤の評価

脊髄髄膜瘤の病変部は、神経管の閉鎖不全を伴うため、解剖学的に複雑である。従来、病変部から脊髄を円刃と剪刀で摘出していたが、周囲の支持組織を巻き込んでいた可能性があった。周辺組織のコンタミネーションは脊髄における正確な評価の妨げとなるため、新たな脊髄摘出法を開発した。本法を用いて病変部の脊髄組織のみを摘出し、その後の定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction; RT-qPCR) でより厳密な評価を行った。炎症性サイトカインの腫瘍崩壊因子 (Tumor necrosis factor; TNF)- α 、インターロイキン (Interleukin) -6 と抗炎症性サイトカインの IL-10、Transforming growth factor- β (TGF- β)、HGF とその受容体である c-Met およびリン酸化 c-Met の発現を評価した。

4. 研究成果

(1) HGF による子宮内治療

HGF を妊娠 17 日目の羊水腔内に投与した場合、炎症性サイトカインの TNF- α 、IL-6 と抗炎症性サイトカインの IL-10、TGF- β の発現に有意差を認めなかった。また、脊髄神経の横断面における HGF 受容体 c-Met およびリン酸化 c-Met の免疫組織化学染色でも、陽性面積に有意差を認めなかった。以上のことから、HGF 4 μ g の羊水腔内の投与は、十分な治療効果を有していない可能性が示唆された。

引き続いて、HGF を妊娠 17 日目の胎仔の脊髄髄膜瘤の病変部近傍に局所注射した場合を検討した。その結果、TNF- α の発現が、D-PBS のみを投与した疾患群と比べて HGF を投与した治療群で有意に減少していた (Figure 1, $p < 0.05$)。しかし、他の炎症性サイトカインである IL-6 では同様の傾向を認めるものの、有意差は認めなかった (Figure 2, $p = 0.18$)。また、c-Met およびリン酸化 c-Met の免疫組織化学染色における陽性面積も有意な差を認めなかった。

以上のことから、妊娠 17 日目の単回投与では治療効果が不十分な可能性が考えられた。そのため、複数回投与やリザーバタンクを用いた HGF の持続羊水腔内投与も検討したが、妊娠ラットの複数回の開腹や、必要量から逆算した容量のリザーバタンクを妊娠ラットの腹腔内に収めることは困難であると判断し、実現には至らなかった。

(2) 脊髄髄膜瘤の評価

脊髄髄膜瘤モデルラットの脊髄を評価するに当たり、従前の病変部から直接脊髄を摘出する方法は、周辺組織のコンタミネーションの可能性があるため、正確な評価ができていない可能性があった。本実験を通じて、脊髄髄膜瘤を有するラット胎仔・新生児から脊髄のみを簡便に摘出する方法を確立した。

本法は、頭殿長 30mm 程度のラット胎仔・新生児から、直径 1mm 以下の脊髄神経をマイクロサージャリーのような特殊な器具を用いることなく、簡便に摘出することができる (Figure 3)。

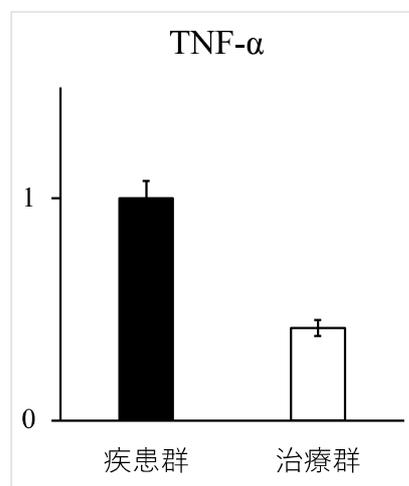


Figure 1 TNF- α の発現

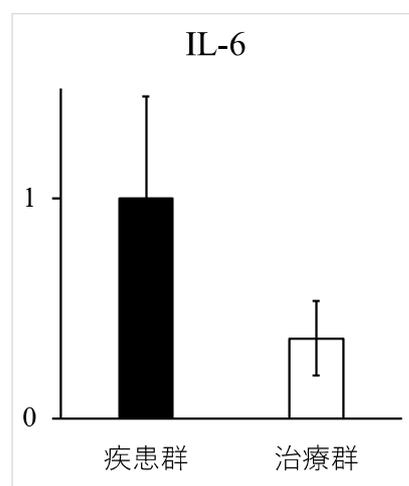


Figure 2 IL-6 の発現

1. ラット胎仔を腹臥位とし、背部の皮膚を頭側から尾側にかけてセッシで鈍的に剥離。
2. 脊椎を透見し、棘突起をセッシで挟み、そのセッシに沿わせるように尖刃で切開を加え、脊髄神経を離断しないように脊椎のみを切開。
3. 脊椎管から露出した脊髄神経をセッシで挟み、挟鉗した部位よりも頭側をメスで切断し、そのまま脊髄神経を頭側へ誘導。
4. 脊髄髄膜瘤病変部を観察し、脊髄が残存していないことを肉眼的に観察。

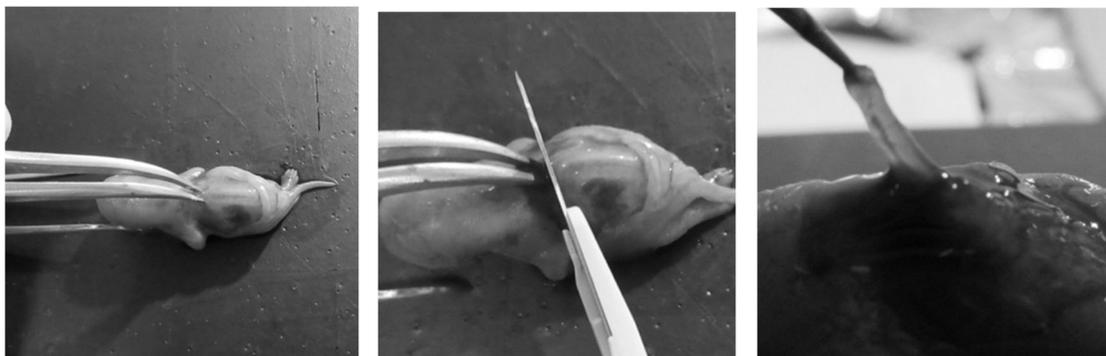


Figure 3 (左) 棘突起を挟鉗、(中) 脊椎のみを切断、(右) 脊髄神経の引き抜き

本法には、脊髄神経における炎症性サイトカインや抗炎症性サイトカインの発現量をより正確に定量することができるようになるため、治療効果のさらなる検討に寄与するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29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 Abe Yushi, Sato Yu, Tanaka Mamoru, Ochiai Daigo	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a new treatment for preterm birth complications using amniotic fluid stem cell therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Histology and histopathology	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) 10.14670/HH-18-607	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 Abe Yushi, Ochiai Daigo, Taguchi Masako, Kanzaki Seiji, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanaka Mamoru	4. 巻 23
2. 論文標題 Human Amniotic Fluid Stem Cells Ameliorate Thioglycollate-Induced Peritonitis by Increasing Tregs in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6433 ~ 6433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23126433	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 Abe Yushi, Ochiai Daigo, Kanzaki Seiji, Sato Yu, Otani Toshimitsu, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanaka Mamoru	4. 巻 478
2. 論文標題 Prophylactic administration of human amniotic fluid stem cells suppresses inflammation-induced preterm birth via macrophage polarization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 363 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11010-022-04512-2	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 Goto Hiroyuki, Kawahata Kimito, Shida Akiko, Nakagane Saeko, Isohata Hitoshi, Yamazaki Yu, Yoshimura Yoshihiro, Hattori Kyoko, Sekiguchi Kazuki, Ishikawa Ryuzo, Onishi Yoko, Kanai Yuji, Unno Nobuya, Ochiai Daigo	4. 巻 37
2. 論文標題 Immunosuppressive therapy before and during pregnancy may improve obstetric outcomes in pregnancy complicated by dermatomyositis with anti-MDA-5 antibody positivity: A case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Case Reports in Women's Health	6. 最初と最後の頁 e00479 ~ e00479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crwh.2023.e00479	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 Ochiai Daigo, Abe Yushi, Yamazaki Rie, Uemura Tomoe, Toriumi Ayako, Matsuhashi Hiroko, Tanaka Yuya, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanosaki Ryuji, Tanaka Mamoru	4. 巻 57
2. 論文標題 Clinical Results of a Massive Blood Transfusion Protocol for Postpartum Hemorrhage in a University Hospital in Japan: A Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicina	6. 最初と最後の頁 983 ~ 983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina57090983	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 Ochiai Daigo, Nakatsuka Seishi, Abe Yushi, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Inoue Masanori, Jinzaki Masahiro, Tanaka Mamoru	4. 巻 10
2. 論文標題 The Efficacy of Transarterial Embolization for Postpartum Hemorrhage Complicated with Disseminated Intravascular Coagulation: A Single-Center Experience	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 4082 ~ 4082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm10184082	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 Ogasawara Jun, Ikenoue Satoru, Yamamoto Hiroko, Sato Motoshige, Kasuga Yoshifumi, Mitsukura Yasue, Ikegaya Yuji, Yasui Masato, Tanaka Mamoru, Ochiai Daigo	4. 巻 11
2. 論文標題 Deep neural network-based classification of cardiocograms outperformed conventional algorithms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92805-9	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 Abe Yushi, Ochiai Daigo, Sato Yu, Otani Toshimitsu, Fukutake Marie, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Tanaka Mamoru	4. 巻 104
2. 論文標題 Amniotic fluid stem cells as a novel strategy for the treatment of fetal and neonatal neurological diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 247 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.01.009	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 Ochiai Daigo, Abe Yushi, Fukutake Marie, Sato Yu, Ikenoue Satoru, Kasuga Yoshifumi, Masuda Hirota, Tanaka Mamoru	4. 巻 68
2. 論文標題 Cell sheets using human amniotic fluid stem cells reduce tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue and Cell	6. 最初と最後の頁 101472 ~ 101472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tice.2020.101472	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 T, Ochiai D, Tanaka M.	4. 巻 30
2. 論文標題 Right aortic arch with an aberrant left subclavian artery: sonographic features by HDlive Flow imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiol Young	6. 最初と最後の頁 892-893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S1047951120001079	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 Kasuga Y, Saisho Y, Ikenoue S, Ochiai D, Tanaka M.	4. 巻 36
2. 論文標題 A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic for the Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes Metab Res Rev	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) 10.1002/dmrr.3351	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 Ochiai D, Kasuga Y, Iida M, Ikenoue S, Tanaka M.	4. 巻 150
2. 論文標題 Universal screening for SARS-CoV-2 in asymptomatic obstetric patients in Tokyo, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Gynaecol Obstet	6. 最初と最後の頁 268-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.13252	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 Kasuga Y, Miyakoshi K, Saisho Y, Ikenoue S, Ochiai D, Tanaka M.	4. 巻 18
2. 論文標題 Impaired early phase insulin secretion associated with gestational diabetes mellitus in underweight women	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med	6. 最初と最後の頁 1-3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2020.1779692	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 Sato Y, Ochiai D, Abe Y, Masuda H, Fukutake M, Ikenoue S, Kasuga Y, Shimoda M, Kanai Y, Tanaka M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prophylactic therapy with human amniotic fluid stem cells improved survival in a rat model of lipopolysaccharide-induced neonatal sepsis through immunomodulation via aggregates with peritoneal macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Res Ther	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) 10.1186/s13287-020-01809-1	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 Kasuga Y, Miyakoshi K, Endo T, Takeda T, Nakamura M, Ochiai D, Tanaka M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Sonographic findings of cervical laceration caused by vaginal delivery in pregnancy after radical trachelectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Ultrason (2001)	6. 最初と最後の頁 655-657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-020-01055-1	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 Kasuga Y, Tanaka M, Ochiai D.	4. 巻 0
2. 論文標題 Preterm delivery and hypertensive disorder of pregnancy were reduced during the COVID-19 pandemic: A single hospital-based study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	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) 10.1111/jog.14518	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 Abe Y, Ochiai D, Sato Y, Kanzaki S, Ikenoue S, Kasuga Y, Tanaka M.	4. 巻 21
2. 論文標題 Prophylactic Therapy with Human Amniotic Fluid Stem Cells Improves Long-Term Cognitive Impairment in Rat Neonatal Sepsis Survivors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	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) 10.3390/ijms21249590	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 Ochiai D, Abe Y, Fukutake M, Sato Y, Ikenoue S, Kasuga Y, Masuda H, Tanaka M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Cell sheets using human amniotic fluid stem cells reduce tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tissue Cell	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) 10.1016/j.tice.2020.101472	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 Abe Y, Ochiai D, Sato Y, Otani T, Fukutake M, Ikenoue S, Kasuga Y, Tanaka M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Amniotic fluid stem cells as a novel strategy for the treatment of fetal and neonatal neurological diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 247-252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2021.01.009	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 Kasuga Y, Ochiai D, Tamagawa M, Oishi M, Endo T, Sato Y, Iida M, Ikenoue S, Tanaka M.	4. 巻 60
2. 論文標題 A safe delivery system to prevent COVID-19 transmission without negative-pressure isolation delivery rooms: Experience from a hospital with nosocomial outbreak	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Taiwan J Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 183-184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2020.12.001	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 Sato T, Ishii T, Yamaguchi Y, Ichihashi Y, Ochiai D, Asanuma H, Kuroda T, Hasegawa T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Case Report: Prenatal Genetic Counseling to Parents of Fetuses Suspected of Having Ambiguous Genitalia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Pediatr	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) 10.3389/fped.2020.569548	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 Ikenoue S, Akiba Y, Endo T, Kasuga Y, Yakubo K, Ishii R, Tanaka M, Ochiai D.	4. 巻 10
2. 論文標題 Defining the Normal Growth Curve of Fetal Fractional Limb Volume in a Japanese Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	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) 10.3390/jcm10030485	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 玉川 真澄, 落合 大吾, 田中 守	4. 巻 0
2. 論文標題 【助産力アップ!周産期のガイドライン 深掘りドリル200問『産婦人科診療ガイドライン:産科編2020』に準拠 難易度別助産ケア&最新エビデンスが満載!】(第1章)妊娠期 妊婦健診『産婦人科診療ガイドライン:産科編2020』より出題	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ペリネイタルケア	6. 最初と最後の頁 10-19
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 遠藤 豊英, 宮越 敬, 玉川 真澄, 長谷川 慶太, 大石 真希, 大谷 利光, 池ノ上 学, 春日 義史, 落合 大吾, 田中 守	4. 巻 47
2. 論文標題 前置血管との鑑別を要した子宮頸管内静脈瘤合併妊娠の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 超音波医学	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) 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 長谷川 慶太, 池ノ上 学, 玉川 真澄, 大石 真希, 遠藤 豊英, 大谷 利光, 春日 義史, 落合 大吾, 宮越 敬, 田中 守	4. 巻 47
2. 論文標題 Placenta accreta indexによる前置癒着胎盤発症予測に関する検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 超音波医学	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) 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 池ノ上 学, 秋葉 洋平, 遠藤 豊英, 春日 義史, 落合 大吾, 宮越 敬, 矢久保 和美, 田中 守	4. 巻 47
2. 論文標題 妊娠糖尿病と正常耐糖能例における胎児Fractional limb volumeの発育の比較	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 超音波医学	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) 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 落合 大吾	4. 巻 56
2. 論文標題 疾患を抱えたAYA世代の出産 胆道閉鎖症術後妊娠の周産期管理 プレコンセプションケアの重要性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	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) 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 落合 大吾	4. 巻 72
2. 論文標題 インタクトサイバルを目指す新しい診断・治療のアプローチ 周産期難治性神経疾患に対する自己羊水由来の間葉系幹細胞を用いた新規治療法の提案	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1520-1532
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 平田 桃, 長谷川 慶太, 春日 義史, 秋田 啓介, 大石 真希, 遠藤 豊英, 大谷 利光, 池ノ上 学, 落合 大吾, 宮越 敬, 田中 守, 青木 大輔	4. 巻 57
2. 論文標題 臨床的羊水塞栓症を契機に発症した腹部コンパートメント症候群の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関東連合産科婦人科学会誌	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) 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 鳥田 紗也葵, 春日 義史, 吉村 拓馬, 山下 博, 長谷川 慶太, 大石 真希, 遠藤 豊英, 池ノ上 学, 落合 大吾, 宮越 敬, 田中 守, 青木 大輔	4. 巻 57
2. 論文標題 妊娠中に発症した特発性中枢性尿崩症の1例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関東連合産科婦人科学会誌	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) 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 阿部 雄志, 落合 大吾, 田中 守	4. 巻 87
2. 論文標題 【もう胎児付属物とはいわせない!!-胎盤、臍帯、羊水-】羊水幹細胞治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 2073-2078
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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 落合 大吾
2. 発表標題 生殖・周産期免疫-認識と寛容 羊水幹細胞による胎児期からの多面的な脳性麻痺の発症制御
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿部 雄志, 落合 大吾, 升田 博隆, 佐藤 佑, 池ノ上 学, 春日 義史, 田中 守, 青木 大輔
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞の腹腔内投与は腹腔内凝集体による炎症制御を介して早産を抑制する
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 落合大吾
2. 発表標題 周産期難治性神経疾患に対する自己羊水由来の間葉系幹細胞を用いた新規治療法の提案
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 落合大吾
2. 発表標題 胎児心臓超音波スクリーニング ISUOGガイドライン解説
3. 学会等名 日本産婦人科超音波研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Sato, Daigo Ochiai, Hirotaka Masuda, Yushi Abe, Maki Ooishi, Toshimitsu Otani, Marie Fukutake, Satoru Ikenoue, Yoshifumi Kasuga, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki
2. 発表標題 The therapeutic potentials of human amniotic fluid stem cells on neonatal sepsis model
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部雄志, 落合大吾, 升田博隆, 玉川真澄, 長谷川慶太, 遠藤豊英, 大石真希, 佐藤佑, 大谷利光, 池ノ上学, 春日義史, 宮越敬, 田中守, 青木大輔
2. 発表標題 早産児敗血症モデルラットの海馬におけるアストロサイトに関する検討
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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

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		
英国	University of Oxford		