

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09679

研究課題名(和文) 自然免疫異常に起因する流早産 - 自然免疫の制御による新しい流早産治療を目指して

研究課題名(英文) New therapeutic strategies for miscarriage and preterm birth by regulation of innate immunity

研究代表者

根岸 靖幸 (Negishi, Yasuyuki)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50644580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではヒト早産の胎盤解析により、無菌性炎症に起因する胎盤での過剰炎症にはマクロファージ、樹状細胞、natural killer T (NKT)細胞といった自然免疫系に属する細胞の異常活性化が発症起点ないしは増悪因子となる可能性を見出した。またその炎症のトリガーにはhigh-mobility group box-1 (HMGB1)などのアラミンが重要であることも示唆された。さらにマウス実験ではプロゲステロン、ヘパリンなど抗炎症作用を有する薬剤が胎盤の過剰炎症を抑制してマウス流産を予防し得ることを示した。これらの結果を踏まえ、現在我々は新しい流早産メカニズムを提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早産は日常診療で最も多く遭遇する産科合併症である。これまで病原体感染に起因する絨毛膜羊膜炎はその主要な原因と考えられてきたが、最近明らかな病原体感染を伴わない早産が意外にも多いことが指摘され、これらは原因不明に分類せざるを得ない。さらに早産の治療法には塩酸リトドリンやマグネシウム製剤などの子宮収縮抑制剤、抗菌薬、安静などが行われるものの、その有効性に関しては流動的であり、特に免疫学的観点からのアプローチはほとんどなされていない。本研究成果はこの原因不明早産の新たなメカニズム提唱と免疫学的治療作用点の発見をもたらすものであり、社会的意義は大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：In the study, we revealed that excessive activation of cells belonging to the innate immune system, such as macrophages, dendritic cells, and natural killer T (NKT) cells in the placenta, may be the triggers or exacerbating factors for onset of preterm birth and miscarriage. The study also suggested that the release of damage associated molecular patterns (DAMPs) called high-mobility group box-1 (HMGB1) is important for triggering the inflammation. In addition, we found that progesterone and heparin are effective in controlling excessive inflammation, which is mainly caused by activation of innate immunity. Based on these results, we propose a novel mechanism of preterm birth. We expect further developments in the prevention of preterm birth in the future.

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 マクロファージ 樹状細胞 NKT細胞 HMGB1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早産は日常診療で最も多く遭遇する産科合併症である。これまで病原体感染に起因する絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis: CAM) はその主要な原因と考えられてきたが、最近明らかな病原体感染を伴わない早産が意外にも多いことが指摘されるようになってきた。この傾向は妊娠週数が減るごとに顕著になり、特に 30 週以降の早産では CAM の存在割合は 30%にも満たない。近年、心血管病変、糖尿病、代謝性疾患、癌などさまざまな分野で、「無菌性炎症」という概念が注目されているが、これら疾患における炎症反応 (アテローム形成や自己免疫疾患における各種炎症反応) には病原体は関与しない。我々はこの無菌性炎症という概念を、生殖免疫分野に応用することを想起し研究を開始した。

これまで我々のヒト、マウス両面からの先行研究では、流早産発症における自然免疫系細胞の重要性が見出されている。ヒト早産解析では、CAM を有さないヒト脱落膜中では活性化した樹状細胞や invariant natural killer T (iNKT) 細胞が有意に集積することを示している (Negishi, et. al. 2017. *Am. J. Reprod. Immunol.*)。マウス実験では、iNKT 細胞の活性化剤である糖脂質 α -galactosylceramide (α -GC) を用いた無菌性マウス流産モデルの解析により、明らかな病原体感染を伴わない無菌性の流産胎盤には異常活性化した樹状細胞 (dendritic cell: DC)、iNKT 細胞など自然免疫が重要である可能性を見出してきた (Ichikawa and Negishi, et al. 2016. *Eur J Immunol*, Negishi, et al. 2018. *Eur J Immunol*)。

以上を背景とし、我々は明らかな病原体感染を伴わない早産発症の新たなメカニズム解析および新規治療法開発に向けヒト、マウス両面からのアプローチを試みた。

2. 研究の目的

(1) 無菌性炎症による流早産発症のメカニズム解析

CAM を認めない流早産に注目した基礎研究、臨床研究の数は少ない。そこで我々は、病原体感染以外の何らかの内因性抗原 (胎盤循環不全による胎児・胎盤組織障害、母体代謝障害など) がアラミンとして母体免疫系に認識、異常な過剰炎症反応は惹起され、流早産を引き起こすという仮説を立てた。そこで明らかな CAM を認めない早産胎盤に着目し、その免疫細胞および炎症を惹起するアラミン、サイトカインの関わり合いを解析することを目的とした。

(2) 自然免疫制御による早産の新規治療法を目指して

これまで我々の研究成果では、ヒト胎盤解析において早産胎盤には自然免疫系の異常活性化が関与している可能性が示唆されている。さらに α -GC を用いたマウス流産モデルでは、胎盤における自然免疫系の異常炎症によりマウス流産が惹起することを見出している。そこで我々は、この異常活性化した自然免疫系の制御が、早産の新しい治療作用点になる可能性を考えた、そこで、①抗原提示細胞 (DC、マクロファージ) の抑制、②自然免疫細胞相互作用の抑制、③アラミン (内因性、外因性) の抑制、という3つの作用点に着目し、これら作用点に寄与する因子を見出し、 α -GC誘導無菌性マウス流産の予防効果を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト胎盤解析

症例は妊娠 24 週~33 週で分娩に至った早産胎盤から壁側脱落膜および基底脱落膜を採取、これら組織を破碎後細胞分離し主にフローサイトメトリー (FCM) を用いて免疫細胞群を解析した。早産症例は全て病理検索により組織学的 CAM を有さないものを解析し、さらにこれら症例を破水または陣痛を有する群 (no CAM with labor/rupture of membrane: nCAM-w-LR, n = 23) とこれらを

伴わない群 (no CAM without labor/rupture of membrane: nCAM-wo-LR n = 10) に分け、CAM がない症例での破水もしくは陣痛の発来起点に関与する免疫細胞を探索した。nCAM-w-LR 群では妊娠週数が早いことも影響しておよそ 80%の帝王切開率、nCAM-wo-LR では陣痛がないので 100%の帝王切開率 (適応はおもに NRFS および羊水過少、FGR、母体心疾患など) であった (表 1)。また、炎症を惹起する代表的なアラミンである HMGB1 (high mobility group box-1) の検索も行なった。

(2) 流産マウス解析

これまで我々は、糖脂質 α -GC を用いた無菌性マウス流産モデルを確立している。一般にヒト流早産治療ではプロゲステロンやヘパリンなどの抗凝固、抗炎症作用を有する薬剤が使用されている。これを背景に、上記マウス流産モデルに対してプロゲステロン、ヘパリンを投与し、その流早産防止効果および薬剤作用点について解析を行なった。具体的にはマウス胎盤より脱落膜および子宮筋層に含まれる

表 1. ヒト早産胎盤解析・患者背景

	破水/陣痛あり (n = 23)	破水/陣痛なし (n = 10)	p value
Maternal age (years)	33.30 (31.00-38.00)	32.20 (28.00-36.00)	0.52
Gestational age at delivery	31.00 (29.75-32.00)	31.50 (29.75-32.25)	0.56
Birthweight (g)	1424 ± 600	1525 ± 436.5	0.61
Nulliparity (n)	43.4% (10)	80.0% (8)	0.07
Delivery mode			0.11
Vaginal delivery	21.7% (5)	0% (0)	
Cesarean delivery	78.3% (18)	100% (10)	
Antenatal betamethasone administration	56.5% (13)	80.0% (8)	0.26

破水/陣痛なし群での帝王切開の適応 (症例数): NRFSのみ (1)、NRFS+羊水過少 (2)、NRFS+FGR (3)、NRFS+羊水過少+FGR (2)、NRFS+羊水過多 (十二指腸閉鎖症、1)、母体心疾患 (重度大動脈狭窄症、1)

Kato and Negishi et al. 2020. *Am. J. Reprod. Immunol.*より改変

各免疫細胞を分離し、おもに FCM を用いて細胞解析を行なった。

4. 研究成果

ヒト胎盤解析

(1) 破水・陣痛を伴う CAM(-)胎盤脱着膜には、iNKT 細胞が集積している

早産胎盤における壁側および基底脱着膜中の CD8 陽性 T 細胞、CD4 陽性 T 細胞、NK 細胞、iNKT 細胞の割合を検索したところ、nCAM-wo-LR にくらべ nCAM-w-LR において壁側脱着膜中の iNKT 細胞の割合が有意に高かった(図1)。その他の細胞群については有意な差を認めなかった。iNKT 細胞とは生体に占める割合は少ないものの、抗原に対して迅速且つ大量のサイトカイン、細胞障害性因子を放出し強い炎症反応を惹起する免疫細胞であり、一般には自然免疫に分類される。

この iNKT 細胞はその上流に位置する DC やマクロ

ファージなど抗原提示細胞からレセプターによる直接的およびサイトカインを介した間接的な刺激を受ける。そこで次に脱着膜中のこれら抗原提示細胞の検索を行った。

(2) 破水・陣痛を伴う CAM 陰性胎盤脱着膜では、抗原提示細胞の免疫刺激活性は亢進している

抗原提示細胞上に発現する TLR4、Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)、CD1d、CD86 といった表面マーカーは、一部有意差はないものの概ね nCAM-wo-LR に比して nCAM-w-LR で発現が有意に高かった。すなわち CAM(-) 早産胎盤中の破水、陣痛発生には、DC やマクロファージなどの抗原提示細胞の免疫刺激活性が亢進している可能性が示唆された。

(3) 破水・陣痛を伴う CAM 陰性胎盤脱着膜中の細胞には HMGB1 の放出が亢進している

nCAM-w-LR で発現が亢進していた TLR4 や RAGE は、アラミンである HMGB1 の共通の受容体として知られている。そこで抗原提示細胞、また非免疫細胞 (CD45 陰性で定義) の細胞質内の HMGB1 の放出を、細胞内染色法を用いてフローサイトメーターにて解析したところ、一部有意差を認めないものの概ね DC、マクロファージ、非免疫細胞中の HMGB1 の放出が亢進していることが認められた(図3)。すなわち、CAM (-) の破水、陣痛を有する症例では、各細胞内の HMGB1 レベルは亢進していることが示唆された。

(4) ヘパリンの抗炎症作用～アラミンの阻害？

流産を繰り返す不育症にはヘパリン療法が広く行われているが、最近このヘパリンは HMGB1 と結合しその構造変化を引き起こし、HMGB1-RAGE の相互作用を阻害するという興味深い報告がなされている。我々はこの報告をヒントに、「ヘパリンは抗原提示細胞とアラミンの結合を阻害して早産胎盤で増加していた iNKT 細胞の増殖抑制効果を有するのではないか」と考え、次の *ex vivo* の実験を試みた。破水、

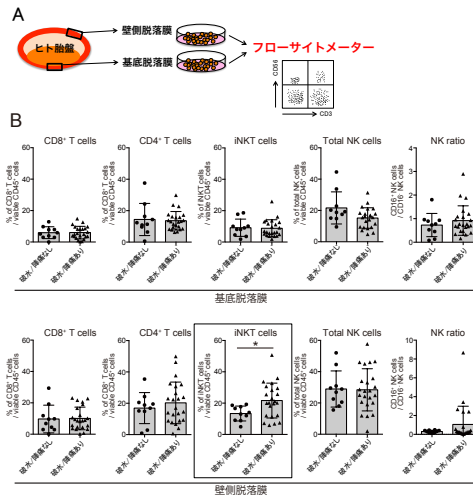


図1. ヒト早産胎盤解析 (A)実験シエマ、(B)脱着膜に存在する免疫細胞の割合。破水/陣痛なし群にくらべ破水/陣痛あり群において壁側脱着膜中のiNKT細胞の割合が有意に高い(黒枠)。

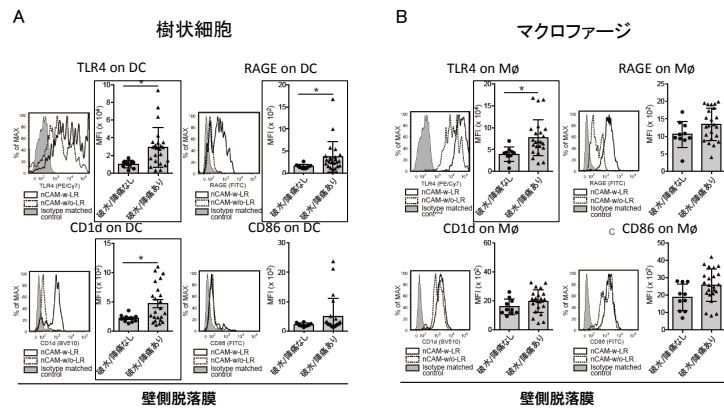


図2. ヒト早産胎盤脱着膜における、抗原提示細胞上の表面マーカー発現 (A)DC、(B)マクロファージ上のTLR4、RAGE、CD1d、CD86の発現。破水/陣痛なし群において概ね亢進している(有意差ありは黒枠)。

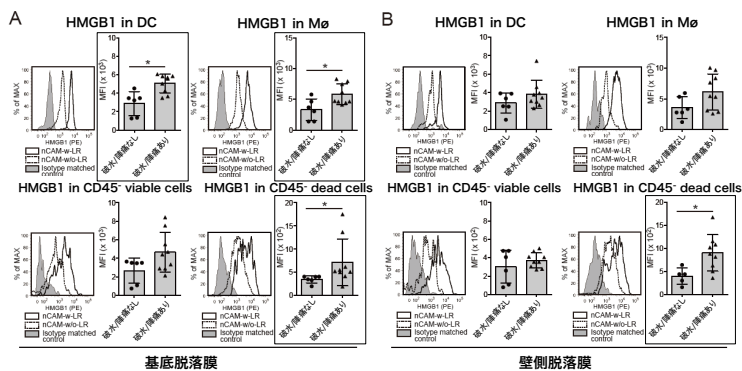


図3. ヒト早産胎盤脱着膜における、細胞内HMGB1レベル (A)基底脱着膜、(B)壁側脱着膜中の抗原提示細胞およびCD45+細胞中のHMGB1レベル。破水/陣痛なし群にくらべ破水/陣痛あり群において概ね亢進している(有意差ありは黒枠)。

陣痛を伴わない term の予定帝王切開で得られた胎盤脱落膜より磁気ビーズ法により iNKT 細胞および CD11c 陽性細胞 (DC、マクロファージを含む) を別個に分離し、iNKT 細胞を CFSE でラベリングしたのちコンビナント HMGB1、ヘパリンの存在下で CD11c 陽性細胞と共培養を行った。培養 24 時間後フローサイトメーターにて iNKT 細胞の増殖能を検討したところ、HMGB1 によって亢進した iNKT 細胞の増殖は、ヘパリン添加によって抑制されることが認められた (図 4)。本研究の結果より、HMGB1-RAGE axis の障害がヘパリンの抗炎症の作用点であり、結果流早産予防効果を発揮し得るのではないかと推察している。

以上、ヒト早産胎盤解析により、CAM を有さない早産の分娩開始兆候 (陣痛発来、破水) にはマクロファージ、DC、iNKT 細胞などの自然免疫系の異常活性化が生じており、HMGB1 などのアラームインがそのトリガーないしは増悪因子となり得る可能性が示唆された。

マウス流早産解析

これまで我々は、 α -GC を用いたマウス流産モデルにおいて、活性化した DC および iNKT 細胞は直接マウス流産を誘導することを示してきた (Negishi, et al. 2018. *Eur J Immunol*)。これは上記で示したヒト胎盤解析での自然免疫系の異常活性化が、単なる早産の結果ではなく原因になり得ることを支持する。そこで我々は、実際臨床でも使用されているプロゲステロンおよびヘパリンについて、このマウス流産が抑制され得るのかを検証した。

(5) プロゲステロンの予防投与は、 α -GC 誘導性マウス流産を改善させる

プロゲステロンは強力な抗炎症作用を有し早産治療薬として使用されているが、その作用機序には不明な点も多く現在でも投与経路、投与時期など議論されている。そこで α -GC 誘導性マウス流産に対して P4 の投与を行なったところ、予防的な P4 投与は流産率を有意に改善した (図 5)。

(6) プロゲステロンの予防的投与により、自然免疫系の活性は抑制される

上記のプロゲステロン予防投与マウスにおいて、その脱落膜、子宮筋層に存在する免疫細胞の動態を解析したところ、iNKT 細胞上の活性化マーカー (CD69) および脱顆粒マーカー (CD107a) の発現抑制、また IFN γ や perforin、Granzyme B といった化学メディエーターの産生抑制が認められた。同時に DC やマクロファージ上の共刺激因子および炎症性サイトカイン IL-12 の産生抑制が認められた (図 6)。以上よりプロゲステロンは自然免疫系の抑制を介してマウス流産を予防している可能性が示唆された。

(7) プロゲステロンの主たる作用点はマクロファージである

プロゲステロンは iNKT 細胞を直接抑制するのか、それともマクロファージや DC の免疫刺激活性抑制を介した間接抑制なのか？これを調べるため、各免疫細胞のプロゲステロン受容体を探索したところ、プロゲステロン受容体は特に子宮筋層内のマクロファージに強発現していることが示され (図 7)、マクロファージがプロゲステロンの主たる作用点であることが示唆された。

(8) プロゲステロンはマクロファージに作用して IL-12 の産生亢進および IL-10 の産生抑制を誘導する

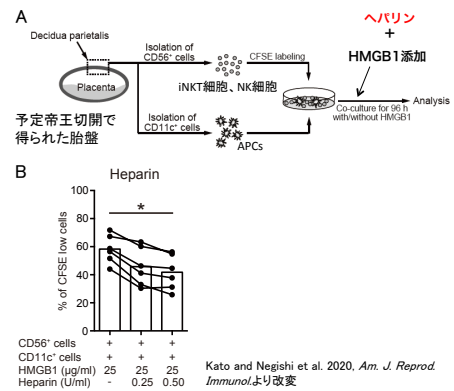


図4. 抗原提示細胞、iNKT細胞の共培養実験 (A)実験シエマ。磁気ビーズ法でCD11c陽性細胞 (DC、マクロファージを含む)、CD56陽性細胞 (iNKT細胞を含む) を分離、CD56陽性細胞をCFSEでラベリングした後、HMGB1、ヘパリン存在下で24時間培養、その後FACSIによりiNKT細胞の増殖を検討。(B)iNKT細胞の増殖。ヘパリンによりiNKT細胞の増殖は有意に抑制されている。

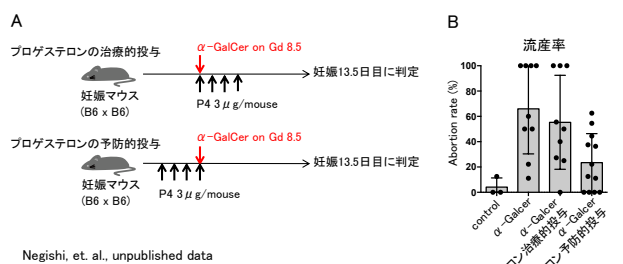


図5. プロゲステロンの α -GalCer誘導無菌性マウス流産に対する治療および予防効果 (A)実験シエマ。妊娠8.5、9.5、10.5、11.5日目のプロゲステロン投与を治療的投与群 (一回3.0 μ g/mouse)、妊娠5.5、6.5、7.5、8.5日目の投与を予防的投与群とする。 α -GalCerは妊娠8.5日目に投与 (2.0 μ g/mouse)。(B)流産率。

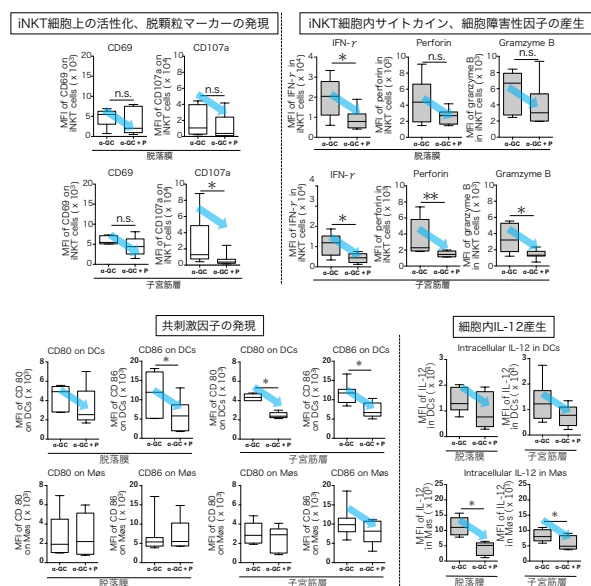


図6. プロゲステロンの予防投与による、脱落膜および子宮筋層のiNKT細胞、マクロファージ、DCの動態

次に妊娠マウス筋層よりマクロファージを磁気ビーズ法により分離し、これを α -GC と共培養し IL-12/IL-10 の産生を調べた。するとプロゲステロン添加は炎症性サイトカイン IL-12 の産生を抑制させ、抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を亢進させた(図 8)。

これらの結果より、プロゲステロンの主たる作用点はマクロファージであり、その免疫刺激活性抑制を介して iNKT 細胞の活性抑制、胎盤内の異常炎症を抑制しマウス流産を予防している可能性が示唆された。

(9) その他抗炎症作用を有する薬剤の流産防止効果～ヘパリンの流産防止効果

ヘパリンはその抗凝固作用により、抗リン脂質症候群を有する不育症患者に使用される。しかしながら近年、ヘパリンは抗凝固のみならず、強力な抗炎症効果を有することが示されるようになった。そこでこのヘパリンが胎盤内の異常炎症を抑制し、流産予防に寄与するとの仮説を立て、現在マウス実験を行なっている。その中で、LPS 誘導性マウス流産およびマウス早産において、ヘパリンを投与することによってマウス流産を予防できる傾向を得ており、現在サンプル数を増やし且つ脱落膜および子宮筋層内の免疫細胞解析を行なっている。

(10) 本研究成果のまとめ:新しい早産発症メカニズムの提唱

以上のヒト、マウス両面からの解析、検討により、現在我々は新しい早産発症のメカニズムを提唱している(図 9)。何らかの抗原刺激(HMGB1 も含む)によって免疫刺激活性が亢進した DC、マクロファージなどの自然免疫細胞は、直接的もしくは間接的に iNKT 細胞を活性化する。この活性化した iNKT 細胞から大量の炎症性サイトカイン、細胞障害性物質(パーフォリン、グランザイム B など)が放出され、胎盤局所に強い炎症が誘導され早産が発症するというものである。しかしながら、iNKT 細胞は頻回の刺激に対してすぐに不応状態(アナジー)に陥ってしまうことが知られており、そもそも生体に対する iNKT 細胞の割合は非常に少ない。そこで我々は、活性化した iNKT 細胞の細胞障害性によって母体、胎児、胎盤の組織障害が生じ、そこから HMGB1 などの内因性抗原が放出、これらを抗原提示細胞が再認識しさらに炎症が亢進していく、「炎症サイクル」が生じているのではないかと提唱している。そして炎症サイクルが進むにつれ、iNKT 細胞以外の NK 細胞、顆粒球、また T 細胞などの獲得免疫系も動員され、胎盤におけるより強い炎症、早産が誘導されるのではないかと考えている。本研究で認められたプロゲステロンの流産防止効果は、このサイクルの最初のトリガーである抗原提示細胞の抑制に効果があるのではないかと推察している。このプロゲステロンについては、我々の妊娠マウスの実験では治療的投与では効果を認めず、予防的投与で流産予防効果を発揮した。このことは、炎症性サイクルが回り始めたらもうそれを抑制することは困難であり、最初の時点で炎症を抑制することが肝要なのではないかと考えている。

以上により本研究では、明らかな病原体の関与を認めない早産には、自然免疫の異常活性化や炎症を惹起するアラミンの重要性が見出され、またその抑制は早産防止の作用点となり得ることが示された。ヒト早産に対する新たな治療作用点の抽出および新規治療法開発への足掛かりとなった。

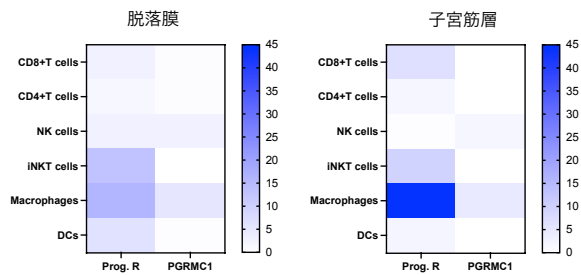


図7. 脱落膜および子宮筋層内の免疫細胞におけるプロゲステロン受容体の発現。細胞内染色により細胞質中のプロゲステロン受容体をFCMにて検出。PGRMC1: Progesterone receptor membrane component 1

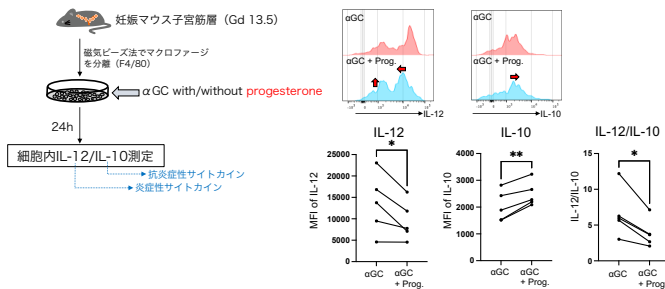


図8. 妊娠子宮筋層から分離したマクロファージと α -GC およびプロゲステロンの共培養

Novel mechanism underlying PB

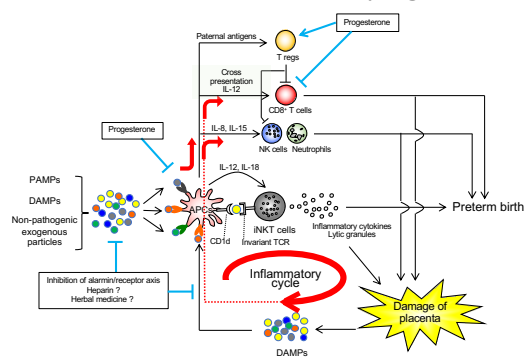


図9. 自然免疫、獲得免疫およびアラミンが関与する新しい早産メカニズム。Negishi et al. J. Reprod. Immunol. (2022)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Shima Yoshio, Kumasaka Sakae, Negishi Yasuyuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Sustained sterile inflammation is related to pulmonary morbidities in premature infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2021.1931102	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 Kato Masahiko, Negishi Yasuyuki, Shima Yoshio, Kuwabara Yoshimitsu, Morita Rimpei, Takeshita Toshiyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Inappropriate activation of invariant natural killer T cells and antigen presenting cells with the elevation of HMGB1 in preterm births without acute chorioamnionitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13330
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/aji.13330	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, Shima Yoshio, Takeshita Toshiyuki, Morita Rimpei	4. 巻 -
2. 論文標題 Harmful and beneficial effects of inflammatory response on reproduction: sterile and pathogen-associated inflammation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immunological Medicine	6. 最初と最後の頁 1~18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/25785826.2020.1809951	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, Shima Yoshio, Kato Masahiko, Ichikawa Tomoko, Ino Hajime, Horii Yumi, Suzuki Shunji, Morita Rimpei	4. 巻 154
2. 論文標題 Inflammation in preterm birth: Novel mechanism of preterm birth associated with innate and acquired immunity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 103748~103748
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jri.2022.103748	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 根岸靖幸	4. 巻 18
2. 論文標題 早産と炎症 無菌性炎症を中心とした新たな早産メカニズムー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本医科大学医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-13
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21件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 根岸靖幸
2. 発表標題 無菌性炎症が惹起する早産発症メカニズムの解明ー新規治療法の開発に向けて
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiko Kato, Yasuyuki Negishi, Yoshio Shima, Rimpei Morita, Toshiyuki Takeshita
2. 発表標題 Impact of innate immune cells and high mobility group box 1 (HMGB1) in preterm labor and rupture of membrane without acute chorioamnionitis
3. 学会等名 第40回米国生殖免疫学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸靖幸
2. 発表標題 免疫学的知見からみた中隔子宮における流産発症メカニズムの解析ー妊娠初期における炎症の功罪
3. 学会等名 第39回日本受精着床学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸靖幸、加藤雅彦、井野 創、清田裕美、島 義雄、鈴木俊治、森田林平
2. 発表標題 自然免疫の制御は早産の新しい治療作用点になり得るか？
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山英雅、根岸靖幸、大内 望、成尾宗浩、森田林平
2. 発表標題 自然免疫系からみた閉経後骨粗鬆症－新たなメカニズム解明と新規治療法の展開にむけて－
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸靖幸
2. 発表標題 自然免疫を中心とした流産・早産に対するアプローチ
3. 学会等名 第36回日本生殖免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸靖幸、加藤雅彦、島 義雄、鈴木俊治、森田林平
2. 発表標題 無菌性炎症に起因する早産－ヘパリン、プロゲステロンの作用点を再考する－
3. 学会等名 第29回日本胎盤学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Masahiko Kato, Yoshio Shima, Toshiyuki Takeshita, Shunji Suzuki, Rimpei Morita
2. 発表標題 Inappropriate activation of innate immune cells in sterile inflammation in human preterm birth
3. 学会等名 第50回日本免疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 根岸靖幸、桑原慶充、竹下俊行、森田林平
2. 発表標題 プロゲステロンによる -GC誘導性マウス流産の予防効果-新たな治療作用点を探る
3. 学会等名 第28回日本胎盤学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根岸靖幸、島 義雄、加藤雅彦2、井野 創、堀井裕美、鈴木俊治、森田林平
2. 発表標題 早産発症の免疫学的アプローチ - 絨毛膜羊膜炎の有無による免疫細胞動態の相違 -
3. 学会等名 第38回日本産婦人科感染症学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根岸靖幸
2. 発表標題 免疫と臨床栄養 不育症と早産を中心に
3. 学会等名 第8回母子栄養懇談会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石橋あずさ、根岸靖幸、島 義雄、鈴木俊治、森田林平
2. 発表標題 プロゲステロンは自然免疫系に作用して流早産予防効果を発揮する
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯田彩実、根岸靖幸、井野 創、堀井裕美、島 義雄、鈴木俊治、森田林平
2. 発表標題 プロゲステロンの流早産予防効果 その作用点と抗炎症効果の免疫学的機序
3. 学会等名 第50回日本臨床免疫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根岸靖幸
2. 発表標題 生殖免疫における炎症-その役割と功罪-
3. 学会等名 第37回日本生殖免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuyuki Negishi, Hajime Ino, Yumi Horii, Eri Koike, Yoshio Shima, Shunji Suzuki, Rimpei Morita
2. 発表標題 Progesterone prevents murine miscarriage by suppressing the immunostimulatory activity of macrophage
3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 根岸靖幸	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床免疫・アレルギー科	

1. 著者名 根岸靖幸	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 6
3. 書名 産科と婦人科：早産と妊娠高血圧腎症：病因・病態生理 私はこうみる、無菌性炎症の観点から	

〔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
研究分担者	桑原 慶充 (Kuwabara Yoshimitsu) (40373013)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

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
---------	---------