

Title	出生直後からの先制医療を目指した、羊水幹細胞による難治性早産合併症の治療法開発
Sub Title	Development of the novel therapy for intractable preterm birth complications using amniotic fluid stem cells
Author	田中, 守(Tanaka, Mamoru) 落合, 大吾(Ochiai, Daigo) 升田, 博隆(Masuda, Hirotaka)
Publisher	
Publication year	2020
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>本邦では年間5万件の早産分娩が存在し約4割が子宮感染に起因するが、早産とその合併症に対する新規治療法の開発は周産期領域の課題である。</p> <p>我々は、リポポリサッカライドを生後3日目のラットに投与し早産新生仔敗血症モデル動物を作成し、このモデルを用いてヒト羊水幹細胞の治療効果を検討した。その結果、予想に反して、リポポリサッカライド投与後に羊水幹細胞を投与しても治療効果は認めず、事前投与を行った時のみ、生存率改善・炎症性サイトカインの減少・炎症性多臓器障害の軽減などの治療効果を認めた。そして、治療機序として、羊水幹細胞とマクロファージを含む腹腔内細胞凝集体が治療に寄与していることが推察された。</p> <p>In Japan, there are 50,000 preterm deliveries per year, about 40% of which are caused by intrauterine inflammation. The development of the novel therapy for preterm birth and its complications is an urgent issue in the perinatal field.</p> <p>We injected lipopolysaccharide into the peritoneal cavity of P3 rats and created rat model of neonatal sepsis. We investigated the effect of human amniotic fluid stem (hAFSC) on the neonatal sepsis rat. The improvement in survival, reduction of proinflammatory cytokines in the blood, and inhibition of inflammatory multiple organ injuries were observed by hAFSC treatment only before lipopolysaccharide administration. Intraperitoneal cell aggregates, which contain hAFSC and macrophages, were assumed to contribute to the therapeutic effect.</p>
Notes	研究種目：基盤研究 (B) (一般) 研究期間：2017～2019 課題番号：17H04236 研究分野：産婦人科
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_17H04236seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04236

研究課題名(和文) 出生直後からの先制医療を目指した、羊水幹細胞による難治性早産合併症の治療法開発

研究課題名(英文) Development of the novel therapy for intractable preterm birth complications using amniotic fluid stem cells

研究代表者

田中 守 (Tanaka, Mamoru)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：20207145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本邦では年間5万件の早産分娩が存在し約4割が子宮感染に起因するが、早産とその合併症に対する新規治療法の開発は周産期領域の課題である。

我々は、リポポリサッカライドを生後3日目のラットに投与し早産新生仔敗血症モデル動物を作成し、このモデルを用いてヒト羊水幹細胞の治療効果を検討した。その結果、予想に反して、リポポリサッカライド投与後に羊水幹細胞を投与しても治療効果は認めず、事前投与を行った時のみ、生存率改善・炎症性サイトカインの減少・炎症性多臓器障害の軽減などの治療効果を認めた。そして、治療機序として、羊水幹細胞とマクロファージを含む腹腔内細胞凝集体が治療に寄与していることが推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早産合併症には現時点で有効な治療法がない。しかし、我々は本研究課題を通じて、胎児由来のヒト羊水幹細胞が早産合併症に治療効果を有する可能性を見出した。この治療効果はヒト羊水幹細胞の抗炎症作用に起因すると考えられ、生存率の改善という最大のエンドポイントを改善した点は今後の臨床応用に向けて重要な結果であると考えられる。

また、治療機序に関する検討も進んでおり、抗炎症作用や細胞凝集体の寄与などといった、これまで明らかになっていないヒト羊水幹細胞による炎症性疾患の治療機序の解明に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In Japan, there are 50,000 preterm deliveries per year, about 40% of which are caused by intrauterine inflammation. The development of the novel therapy for preterm birth and its complications is an urgent issue in the perinatal field.

We injected lipopolysaccharide into the peritoneal cavity of P3 rats and created rat model of neonatal sepsis. We investigated the effect of human amniotic fluid stem (hAFSC) on the neonatal sepsis rat. The improvement in survival, reduction of proinflammatory cytokines in the blood, and inhibition of inflammatory multiple organ injuries were observed by hAFSC treatment only before lipopolysaccharide administration. Intraperitoneal cell aggregates, which contain hAFSC and macrophages, were assumed to contribute to the therapeutic effect.

研究分野：産婦人科

キーワード：ヒト羊水幹細胞 間葉系幹細胞 早産 敗血症 抗炎症作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早産回避や早産合併症の治療法開発は周産期領域の最大の課題である。本邦では年間約5万件の早産分娩が存在し、その約40%は子宮感染による炎症に起因する¹⁾。早産児は子宮内感染を原因とした高い死亡率のみならず、生存した場合でも子宮内感染やその後の人工呼吸器管理により高率に合併症(早産脳傷害、慢性肺疾患、壊死性腸炎)が生じる。そして、これらの合併症には根本的な治療法が存在しない¹⁾。

近年、成人の敗血症では、様々な臓器障害の修復に幹細胞を用いた再生医療が期待されている。特に、間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cell: MSC)はiPS細胞やES細胞とは異なり腫瘍化の危険が少なく、「場」の特徴に従い増殖因子やサイトカイン分泌を介して抗炎症作用などの組織修復機能を発揮する²⁾。

羊水幹細胞はMSCの一種であり羊水中の細胞の約1%に存在する幹細胞である³⁾。我々は、妊娠中から樹立可能な唯一の幹細胞源としてヒト羊水幹細胞(Human amniotic fluid stem cells: hAFSC)に着目し、基礎的な研究を行ってきた。hAFSCは、MSCの一種であるが、腫瘍化しない、免疫学的寛容能が高く拒絶されない、羊水採取におけるリスクが一般的に許容されているなどの特徴を有しており、臨床応用へのハードルが低い幹細胞である。

これまで本邦では、我々のグループ以外に羊水幹細胞に関して系統的研究を行ったグループは存在しないが、我々は、これまでに、hAFSCを既報³⁾に準拠し安定的に樹立する方法を確立し、それらがMSCの定義を満たすことを確認し、さらに低酸素性虚血性脳症(hypoxic-ischemic encephalopathy: HIE)や脊髄髄膜瘤の動物モデルへの抗炎症効果を含む治療効果を見出してきた⁴⁻⁶⁾。世界的にも、少数のグループにより羊水幹細胞を用いた難治性新生児疾患(周産期脳傷害、慢性肺疾患、壊死性腸炎、先天奇形)に対する治療法の開発が行われている⁷⁾がその成果は十分ではなく、hAFSCを用いて早産児の炎症制御を行うことを企図した試みは全くなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、子宮内感染した早産児を模倣した「新生仔敗血症モデル」ラットを作成し、hAFSCによる治療効果を検討することである。具体的には、この動物モデルは敗血症だけでなく早産児の臓器障害も反映しているため、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia: PVL)⁸⁾をはじめとした全身臓器障害に対するhAFSCの治療効果を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)hAFSCの樹立

本学倫理委員会承認の下(承認番号:20140285)で、妊娠15-17週に当院で羊水検査を施行した患者羊水のうち約5mlを研究用に使用した。初代培養を経たヒト羊水細胞からCD117陽性羊水細胞を、抗体磁気ビーズを用いた単離法³⁾で単離した。この細胞は、フローサイトメトリー法(Flow Cytometry: FCM)による細胞表面抗原の検討において、間葉系マーカー(CD29, CD73, CD90)が陽性かつ血球系マーカー(CD14, CD34, HLA-DR)が陰性であり、誘導培地における継代培養において骨・軟骨・脂肪への分化を確認し、MSCの定義に合致していることを確認した。

(2)動物モデルの樹立

新生仔敗血症モデルとして、生後早期の齧歯類に対しLipopolysaccharide(LPS)を腹腔内投与する方法が知られている⁹⁾。我々は、ヒト早産期に相当する生後3日目のSDラットに生理食塩水に溶解したLPS0.25mg/kgを腹腔内投与し早産新生仔敗血症モデルを作成した。

LPS群ではLPS投与3時間前に生理食塩水を投与し、治療(hAFSC+LPS)群ではLPS投与24, 3時間後、同時、3時間前にhAFSCを投与した。

(3)治療効果の検討

①生存率の評価

LPS投与後のモデル動物の生存率を確認した。

②全身炎症の評価

LPS投与後6時間の血清炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α)を測定し、全身炎症の評価を行った。

③全身臓器傷害の評価

各臓器切片を作成し、免疫組織染色による病理組織像の解析を施行した。また、血液検査により臓器傷害(肝腎機能傷害)を評価した。

(4)hAFSCの局在

腹腔内に投与したhAFSCの局在を調べるため、蛍光色素DiRで標識した幹細胞の分布をIVIS Imaging systemで追跡した。

(5)治療機序の検討

新生仔免疫の主座は自然免疫であり獲得免疫は未熟である¹⁰⁾。このため、自然免疫をつかさどるマクロファージに注目し、*in vitro*の実験を行った。

新生仔ラットの腹腔内マクロファージを回収し、微多孔膜のあるトランスウェル一体型インサートの上段で培養した。4群を設定し、マクロファージのみ、マクロファージとLPS、マクロファージとLPSに加えて下段でhAFSC培養を行った。最後に4つ目の群としてマクロファージ、LPS、hAFSCを細胞

同士が直接接触する状態で培養した。最後の群は、hAFSC を投与した際の腹腔内環境を再現していると考えられる。この条件設定で、LPS 投与 4 時間後に培養上清を回収し、ELISA 法を用いてサイトカイン分泌を測定した。

4. 研究成果

(1) 動物モデルの確立

LPS 投与後 48 時間での生存率を検討した。Control 群では生存率は 100% であり、LPS 投与により 50% まで低下した。この結果は、ヒト早産新生児敗血症の致死率 40% に非常に近い結果であった。

(2) 治療効果の検討

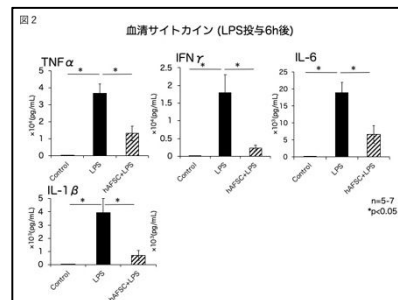
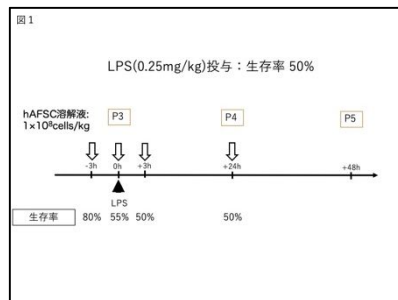
① 生存率の評価 (図 1)

hAFSC 投与のタイミングを 24 時間後、3 時間後、同時とした場合、いずれも生存率は 50% であり治療効果を認めなかった。しかし、hAFSC を LPS 投与 3 時間前に腹腔内投与したところ、生存率は約 80% と有意な改善を認めた。

このため、以降の実験はこの事前投与モデルをもとに検討した。

② 全身炎症の評価 (図 2)

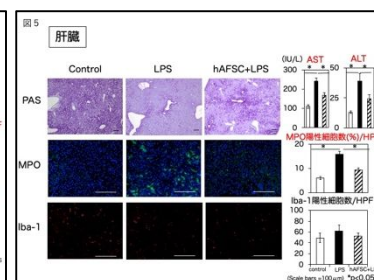
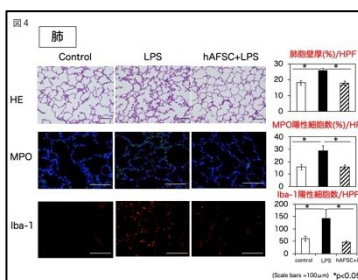
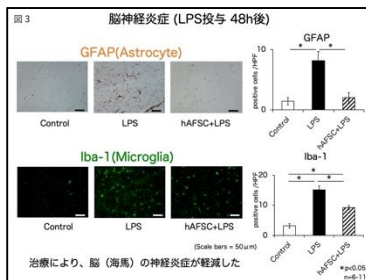
LPS 投与 6 時間後における炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) は、いずれも hAFSC 投与により低下した。



③ 全身臓器傷害の評価(図 3, 4, 5)

脳, 肺, 肝臓を摘出し評価を行った。

脳では、脳神経炎症を反映しているグリア線維性酸性タンパク質(GFAP)や ミクログリア特異的カルシウム結合タンパク質(Iba-1)の陽性細胞数の減少を認めた。肺では、hAFSC 投与の結果炎症による肺胞壁の肥厚が軽減されたことが確認された。また、白血球浸潤の指標である myeloperoxidase(MPO)やマクロファージを示す Iba-1 が hAFSC 投与により抑制された (図 4)。肝臓では hAFSC 投与によりグリコーゲン枯渇が回復したことが示され、肝逸脱酵素である AST や ALT の低下、また MPO の低下も認めた (図 5)。

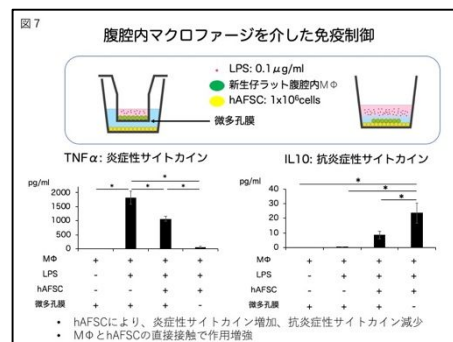
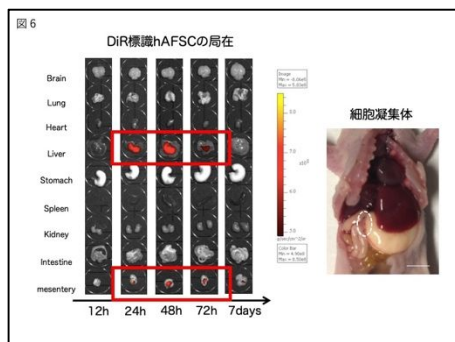


(3) hAFSC の局在(図 6)

肝臓や腸管膜を中心に、hAFSC は一過性に生体に生着したが、組織学的に治療効果が認められた脳や肺にはほとんど生着していなかった。また、腹腔内に hAFSC を含む凝集体を認めた。

(4) 治療機序の検討(図 7)

LPS 投与により培養上清中の TNF α は有意に増加し、hAFSC 投与で減少した。さらに、マクロファージと hAFSC の直接接触により著明に減少した。また、抗炎症性サイトカイン IL10 は、LPS 投与でほとんど反応を認めなかったが、hAFSC 投与で分泌が増加し、マクロファージ



と hAFSC が直接接触することでさらに分泌が増加した。

以上の結果より、新生仔敗血症モデル動物において hAFSC は全身炎症を制御し、生存率を改善することを明らかにした。そして、治療機序としてマクロファージを介した免疫制御機構が示唆され、特に *in vitro* の研究ではマクロファージと hAFSC の腹腔内での直接接触が重要な役割を果たす可能性が示された。また、*in vivo* の研究でも腹腔内に hAFSC とマクロファージを含むスフェロイド様細胞凝集体を認めており、これが hAFSC の治療効果発現に有用な役割を果たしている可能性が高いと考えられた。

本研究では、LPS 投与後に hAFSC 治療を行った際、全く治療効果は認めず、事前投与時のみ有意な治療効果を認めた。hAFSC を事前投与した場合、LPS 投与時には腹腔内スフェロイド様細胞凝集体の一部が形成されていたことを考慮すると、生体への幹細胞投与前にあらかじめ幹細胞をスフェロイド化する、といった手法は MSC の治療効果増強に広く寄与する可能性があると考えられた。

我々は、『出生直後からの先制医療を目指した羊水幹細胞による難治性早産合併症の治療法開発』を目指した研究を行った。本年度までの研究成果として、周産期脳障害の主要因である HIE と早産脳障害を模倣した2つの動物モデルを用いて hAFSC の治療効果を明らかにし、hAFSC スフェロイドの持つポテンシャルを見出した。

児由来の幹細胞は、通常は出生後にしか採取することができない。しかし、hAFSC だけは出生前に樹立・培養が可能であり、出生前の胎児治療から出生直後の治療までをカバーできる。このため、本研究結果は『脳性麻痺発症リスクが高い胎児を選別し、その羊水を採取し妊娠中から自己由来幹細胞を準備しておき胎児・新生児に幹細胞治療を行う』先制医療計画のコンセプトを示すことに成功したものであると考える。

参考文献：

1. Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770–80.
2. Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009;15(1):42–9.
3. De Coppi P, Bartsch G, Jr., Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol*. 2007;25(1):100–6.
4. Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Otani T, Fukutake M, Matsumoto T, et al. Human amniotic fluid stem cells: therapeutic potential for perinatal patients with intractable neurological disease. *Keio J Med*. 2018;67(4):57–66.
5. Otani T, Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Fukutake M, Matsumoto T, et al. The neurorestorative effect of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice. *Pediatr Res*. 2019;85(1):97–104.
6. Abe Y, Ochiai D, Masuda H, Sato Y, Otani T, Fukutake M, et al. In utero amniotic fluid stem cell therapy protects against myelomeningocele via spinal cord coverage and hepatocyte growth factor secretion. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(11):1170–9.
7. Loukogeorgakis SP, De Coppi P. Concise review: Amniotic fluid stem cells: The known, the unknown, and potential regenerative medicine applications. *Stem cells*. 2017;35(7):1663–73.
8. Drommelschmidt K, Serdar M, Bendix I, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate inflammation-induced preterm brain injury. *Brain Behav Immun*. 2017; 60: 220-232.
9. Brehmer F, Bendix I, Prager S, et al. Interaction of inflammation and hyperoxia in rat model of neonatal white matter damage. *PLoS One*. 2012; 7(11): e49023.,

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Makino S, Takeda S, Kondoh E, Kawai K, Takeda J, Matsubara S, Itakura A, Sago H, Tanigaki S, Tanaka M, Ikeda T, Kanayama N.	4. 巻 45
2. 論文標題 National survey of uterine rupture in Japan: Annual report of Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2018.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 763-765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13924. Epub 2019 Mar 10.	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 Sasaki H, Kawamura K, Kawamura T, Odamaki T, Katsumata N, Xiao JZ, Suzuki N, Tanaka M.	4. 巻 38
2. 論文標題 Distinctive subpopulations of the intestinal microbiota are present in women with unexplained chronic anovulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reprod Biomed Online.	6. 最初と最後の頁 570-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.026. Epub 2018 Dec 22.	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 Miki F, Maruyama T, Miyazaki K, Takao T, Yoshimasa Y, Katakura S, Hihara H, Uchida S, Masuda H, Uchida H, Nagai T, Shibata S, Tanaka M.	4. 巻 100
2. 論文標題 The orientation of a decellularized uterine scaffold determines the tissue topology and architecture of the regenerated uterus in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Reprod.	6. 最初と最後の頁 1215-1227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/biolre/ioz004. [Epub ahead of print]	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 Ota K, Sato K, Ogasawara J, Takahashi T, Mizunuma H, Tanaka M.	4. 巻 12
2. 論文標題 Safe and easy technique for the laparoscopic application of Seprafilm in gynecologic surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian J Endosc Surg.	6. 最初と最後の頁 242-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12621. [Epub ahead of print]	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 Fukutake M, Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Sato Y, Otani T, Sakai S, Aramaki-Hattori N, Shimoda M, Matsumoto T, Miyakoshi K, Kanai Y, Kishi K, Tanaka M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with reduced fibrotic scarring like a fetus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hum Cell.	6. 最初と最後の頁 51-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-018-0222-1. Epub 2018 Dec 1.	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 Ikenoue S, Miyakoshi K, Kasuga Y, Ochiai D, Matsumoto T, Tanaka M.	4. 巻 33
2. 論文標題 Impaired fetal growth in mothers with inadequate gestational weight gain: a retrospective study in Japanese uncomplicated pregnancy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Matern Fetal Neonatal Med.	6. 最初と最後の頁 2227-2231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1545835.	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 Iwai M, Harada Y, Miyabayashi R, Kang W, Nakamura A, Kawano N, Miyamoto Y, Yamada M, Hamatani T, Miyado M, Yoshida K, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Chemotactic behavior of egg mitochondria in response to sperm fusion in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon.	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.heliyon.2018.e00944. eCollection 2018 Nov.	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 Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, Yoshii N, Odawara Y, Yamada M, Miyamoto Y, Saito T, Saito H, Miyado M, Umezawa A, Miyado K, Tanaka M.	4. 巻 99
2. 論文標題 Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab Invest.	6. 最初と最後の頁 200-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-018-0145-1. Epub 2018 Nov 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 Nishimura T, Tanaka M, Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Itoh H.	4. 巻 65
2. 論文標題 Lower serum total bilirubin concentration is associated with higher prevalence of gestational diabetes mellitus in Japanese pregnant women.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 1199-1208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0533. Epub 2018 Oct 10.	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 Kasuga Y, Miyakoshi K, Tajima A, Saisho Y, Ikenoue S, Ochiai D, Matsumoto T, Arata N, Hata K, Tanaka M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Clinical and genetic characteristics of abnormal glucose tolerance in Japanese women in the first year after gestational diabetes mellitus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 817-826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12935. [Epub ahead of print]	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 Nakamura A, Kawano N, Motomura K, Kuroda A, Sekiguchi K, Miyado M, Kang W, Miyamoto Y, Hanai M, Iwai M, Yamada M, Hamatani T, Saito T, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Degradation of phosphate polymer polyP enhances lactic fermentation in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 904-914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12639. Epub 2018 Oct 1.	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 Otani T, Ochiai D, Masuda H, Abe Y, Fukutake M, Matsumoto T, Miyakoshi K, Tanaka M.	4. 巻 85
2. 論文標題 The neurorestorative effect of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Res.	6. 最初と最後の頁 97-104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41390-018-0131-8. Epub 2018 Aug 10.	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 D, Masuda H, Abe Y, Otani T, Fukutake M, Matsumoto T, Miyakoshi K, Tanaka M.	4. 巻 67
2. 論文標題 Human Amniotic Fluid Stem Cells: Therapeutic Potential for Perinatal Patients with Intractable Neurological Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Keio J Med.	6. 最初と最後の頁 57-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2302/kjm.2017-0019-IR. Epub 2018 Mar 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 落合大吾, 田中 守	4. 巻 85
2. 論文標題 羊水幹細胞を用いた胎児治療 (現状と将来像)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1085-1088
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, 宮越 敬, 佐藤 佑, 秋葉 洋平, 大谷 利光, 福武 麻里絵, 春日 義史, 落合 大吾, 松本 直, 田中 守	4. 巻 18
2. 論文標題 妊娠中の母体体重増加不良と出生体重に関する後方視的検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 S86-S88
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 秋葉 洋平, 宮越 敬, 税所 芳史, 佐藤 佑, 池ノ上 学, 落合 大吾, 松本 直, 田中 守	4. 巻 18
2. 論文標題 多胎妊娠と糖代謝異常より良い管理を目指して 双胎妊娠における妊娠糖尿病の糖代謝異常重症度に関する検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 糖尿病と妊娠	6. 最初と最後の頁 S46-S48
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 高橋 美央, 秋葉 洋平, 宮越 敬, 安康 真由香, 今枝 慶蓉, 落合 大吾, 松本 直, 田中 守, 青木 大輔	4. 巻 67
2. 論文標題 妊娠糖尿病管理中の低カリウム性四肢麻痺を契機に検出されたCushing症候群合併妊娠の1例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 東京産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 280-283
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 Endo S, Saisho Y, Miyakoshi K, Ochiai D, Matsumoto T, Kawano Y, Mitsuishi M, Irie J, Tanaka M, Meguro S, Tanaka M, Itoh H.	4. 巻 7
2. 論文標題 Association of Maternal Factors with Perinatal Complications in Pregnancies Complicated with Diabetes: A Single-Center Retrospective Analysis.	5. 発行年 2018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/jcm7010005	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 Akiba Y, Miyakoshi K, Ochiai D, Kawaida M, Matsumoto T, Tanaka M.	4. 巻 221
2. 論文標題 Umbilical cord hemangioma: Sonographic features by HDlive Flow.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 195-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb	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 Ikenoue S, Miyakoshi K, Ishii T, Sato Y, Otani T, Akiba Y, Kasuga Y, Ochiai D, Matsumoto T, Ichihashi Y, Matsuzaki Y, Tachikawa K, Michigami T, Nishimura G, Ikeda K, Hasegawa T, Tanaka M.	4. 巻 176
2. 論文標題 Discordant fetal phenotype of hypophosphatasia in two siblings.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A	6. 最初と最後の頁 171-174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.38531.	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 Miyakoshi K, Otani T, Kondoh E, Makino S, Tanaka M, Takeda S; Perinatal Research Network Group in Japan.	4. 巻 140
2. 論文標題 Retrospective multicenter study of leaving the placenta in situ for patients with placenta previa on a cesarean scar.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Gynaecol Obstet.	6. 最初と最後の頁 345-351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijgo.12397.	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 Sato K, Ota K, Maki J, Sato S, Masuda H, Tanaka M.	4. 巻 219
2. 論文標題 Laparoscopic fenestration of a large peritoneal inclusion cyst: Description of a new surgical technique.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 68-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb	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 Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, Katakura S, Yoshimasa Y, Masuda H, Uchida H, Tanaka M.	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of borderline-subclinical hypothyroidism on subsequent pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 1014-1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13319.	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 Furuya M, Masuda H, Hara K, Uchida H, Sato K, Sato S, Asada H, Maruyama T, Yoshimura Y, Katabuchi H, Tanaka M, Saya H.	4. 巻 96
2. 論文標題 Uchida S, Maruyama T, Kagami M, Miki F, Hihara H, Katakura S, Yoshimasa Y, Masuda H, Uchida H, Tanaka M.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Obstet Gynecol Scand.	6. 最初と最後の頁 1128-1135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aogs.13179.	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 Kasuga Y, Miyakoshi K, Nishio H, Akiba Y, Otani T, Fukutake M, Ikenoue S, Ochiai D, Matsumoto T, Tanaka K, Minegishi K, Kuji N, Roberts R, Aoki D, Tanaka M.	4. 巻 124
2. 論文標題 Mid-trimester residual cervical length and the risk of preterm birth in pregnancies after abdominal radical trachelectomy: a retrospective analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BJOG.	6. 最初と最後の頁 1729-1735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1471-0528.14688.	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 Kasuga Y, Hata K, Tajima A, Ochiai D, Saisho Y, Matsumoto T, Arata N, Miyakoshi K, Tanaka M.	4. 巻 64
2. 論文標題 Association of common polymorphisms with gestational diabetes mellitus in Japanese women: A case-control study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 463-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ16-0431.	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 Mizuguchi Y, Hatakeyama H, Sueoka K, Tanaka M, Goto YI.	4. 巻 34
2. 論文標題 Low dose resveratrol ameliorates mitochondrial respiratory dysfunction and enhances cellular reprogramming.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mitochondrion.	6. 最初と最後の頁 43-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mito.	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 D, Miyakoshi K, Koinuma G, Matsumoto T, Tanaka M.	4. 巻 211
2. 論文標題 Prenatal sonographic images of left pulmonary artery sling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	6. 最初と最後の頁 217-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejogrb.2016.12.026.	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 3件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Abe Y, Ochiai D, Masuda H, Sato Y, Otani T, Fukutake M, Tanaka M
2. 発表標題 A POTENTIAL THERAPY FOR FETAL MYELOMENINGOCELE BY HUMAN AMNIOTIC FLUID STEM CELLS.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research (ISSCR 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otani T, Ochiai D, Masuda H, Fukutake M, Sato Y, Ikenoue S, Miyakoshi K, Tanaka M
2. 発表標題 The therapeutic potential of human amniotic fluid stem cells on the chronic phase of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in mice
3. 学会等名 8th Korea-Taiwan-Japan Symposium on Maternal-Fetal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Otani T, Ochiai D, Masuda H, Fukutake M, Sato Y, Ikenoue S, Miyakoshi K, Tanaka M
2. 発表標題 THE THERAPEUTIC EFFECTS OF HUMAN AMNIOTIC FLUID STEM CELLS ON THE CHRONIC PHASE OF NEONATAL HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY
3. 学会等名 20th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato Y, Ochiai D, Abe Y, Otani T, Fukutake M, Ikenoue S, Masuda H, Miyakoshi K, Tanaka M
2. 発表標題 A NOVEL STRATEGY TO TREAT FETAL MYELOMENINGOCELE USING HUMAN AMNIOTIC FLUID STEM CELLS
3. 学会等名 20th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS 2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ochiai D, Tanaka M
2. 発表標題 Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer
3. 学会等名 2018 Kangwon-Keio International symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sato Y, Tanaka M
2. 発表標題 Human Amniotic Fluid Stem Cells: Therapeutic Potential for Perinatal Patients with Intractable Neurological Disease
3. 学会等名 2018 Kangwon-Keio International symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部雄志, 落合大吾, 大谷利光, 福武麻里絵, 佐藤 佑, 秋葉洋平, 松本 直, 升田博隆, 宮越 敬, 田中 守, 青木大輔
2. 発表標題 ラット胎仔脊髄髄膜瘤モデルを使用したヒト羊水幹細胞の羊水腔内注入による胎児治療効果について
3. 学会等名 第70回 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷利光, 落合大吾, 阿部雄志, 福武 麻里絵, 佐藤 佑, 秋葉洋平, 松本 直, 升田博隆, 宮越 敬, 田中 守, 青木大輔
2. 発表標題 新生仔低酸素虚血性脳症モデルマウスに対するヒト羊水幹細胞鼻腔内投与の治療効果に関する検討
3. 学会等名 第70回 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大谷利光, 落合大吾, 佐藤 佑, 福武 麻里絵, 松本 直, 宮越 敬, 田中 守
2. 発表標題 新生仔低酸素虚血性脳症モデルマウスに対するヒト羊水幹細胞投与の治療効果に関する検討
3. 学会等名 第54回 日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿部雄志, 落合大吾, 福武麻里絵, 大谷利光, 升田博隆, 秋葉洋平, 松本直, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞の投与前調整法に関する検討
3. 学会等名 臍帯血による再生医療研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 落合大吾, 阿部雄志, 大谷利光, 福武麻里絵, 升田博隆, 佐藤佑, 秋葉洋平, 松本直, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞の羊水腔内注入によるラット脊髄髄膜瘤の治療効果に関する検討
3. 学会等名 日本胎児治療学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yushi Abe, Daigo Ochiai, Hiroataka Masuda, Toshimitsu Otani, Marie Fukutake, Youhei Akiba, Tadashi Matsumoto, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka
2. 発表標題 A novel strategy to treat fetal myelomeningocele using human amniotic fluid stem cells
3. 学会等名 Society for Reproductive Investigation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yu Sato, Daigo Ochiai, Hirotaka Masuda, Yushi Abe, Toshimitsu Otani, Marie Fukutake, Youhei Akiba, Tadashi Matsumoto, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka
2. 発表標題 Human amniotic fluid stem cells have a unique potential to accelerate cutaneous wound healing with less fibrotic scarring like fetal wound healing
3. 学会等名 Society for Reproductive Investigation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshimitsu Otani, Daigo Ochiai, Marie Fukutake, Yushi Abe, Yu Sato, Youhei Akiba, Tadashi Matsumoto, Hirotaka Masuda, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka
2. 発表標題 Human amniotic fluid stem cells :A novel treatment option for neonatal cerebral palsy
3. 学会等名 Society for Reproductive Investigation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福武麻里絵, 落合大吾, 佐藤佑, 秋葉洋平, 大谷利光, 池ノ上学, 春日義史, 松本直, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞がマウス皮膚再生に与える影響 - 細胞局所注射ならびに細胞シート貼付における検討
3. 学会等名 日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Marie Fukutake, Daigo Ochiai, Hirotaka Masuda, Yu Sato, Youhei Akiba, Toshimitsu Otani, Satoru Ikenoue, Yoshifumi Kasuga, Tadashi Matsumoto, Kei Miyakoshi, Mamoru Tanaka, Daisuke Aoki
2. 発表標題 Effects of human amniotic fluid stem cells on cutaneous wound healing in a mouse excisional model
3. 学会等名 Japan Society of Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mamoru Tanaka
2. 発表標題 Amniotic fluid derived Mesenchymal Stem Cells: Design for the future
3. 学会等名 Korean Society of Perinatology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部雄志, 落合大吾, 升田博隆, 大谷利光, 福武麻里絵, 秋葉洋平, 松本直, 宮越敬, 田中守
2. 発表標題 ヒト羊水幹細胞を用いた脊髄髄膜瘤に対する新規胎児治療法の開発
3. 学会等名 日本再生医療学会
4. 発表年 2018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
研究分担者	落合 大吾 (OCHIAI Daigo) (80348713)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	
研究分担者	升田 博隆 (MASUDA Hirotaka) (80317198)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤) (32612)	