

産婦人科家庭医療学

1-1 構成員

平成29年3月31日現在

教授	0人
病院教授	0人
准教授	0人
病院准教授	0人
講師(うち病院籍)	0人 (0人)
病院講師	0人
助教(うち病院籍)	0人 (0人)
診療助教	0人
特任教員(特任教授、特任准教授、特任助教を含む)	2人
医員	0人
研修医	0人
特任研究員	0人
大学院学生(うち他講座から)	0人 (0人)
研究生	0人
外国人客員研究員	0人
技術職員(教務職員を含む)	0人
その他(技術補佐員等)	0人
合 計	2人

1-2 教員の異動状況

杉村 基	特任教授	2012	年 6 月 15 日	～現職
鳴本敬一郎	特任助教	2012	年 7 月 1 日	～現職

2 講座等が行っている研究・開発等

	<p>(1) 研究・開発等のテーマ名</p>
	<p>胎盤形成機能不全の細胞生物学的研究</p>
	<p>(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略</p>
	<p>早期流産、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群は不育症の多様な臨床型を示すが、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠では過凝固—高サイトカイン—炎症系ネットワークに惹起された胎盤の形成機能不全がある。特に絨毛細胞が脱落膜細胞などの母体細胞群に遊走接触する胎盤形成初期は、細胞周囲微小環境におけるヘパリン/ヘパラン硫酸/増殖因子(EGF、VEGF、HGF、FGFなど)とその受容体を介する細胞内シグナル伝達系が遊走に重要な役割を演じているが、病態とその制御機構については知見が乏しい。ヘパリン/ヘパラン硫酸はCD44や syndecan-4を介しAkt、mTOR、PAK-1といった細胞内シグナル伝達系分子により細胞遊走から組織形成過程に関与しており、シグナル伝達系の異常による胎盤形成機能不全に注目し、機構解明するとともに、胎盤形成機能不全の予知診断、将来の治療への展開を目的としている。</p>
	<p>(3) 前年度までの状況</p>
<p>1</p>	<p>妊娠高血圧症候群(PIH)や絨毛膜下血腫(SCH)後の切迫早産における常位胎盤早期剥離は脱落膜層への血管の破綻出血により発症するが、絨毛外絨毛細胞(EVT)の浸潤不良による血管床リモデリング不良が関与している。ただ、その原因は多様で、自己免疫疾患やSCHに形成されたトロンビンや炎症性サイトカインがEVTの浸潤を阻害している可能性がある。</p> <p>一方、細胞周囲の各種プロテアーゼはPARsを介して多様な細胞内へのシグナル伝達を行い、一部は細胞遊走、浸潤にも関与している(Grisaru-Granovsky S et al. J Cell Physiol 2009)ことが知られている。しかしながら、妊娠初期の正常絨毛細胞におけるPARs、特にPAR-2発現の局在については報告が乏しい。また、炎症性サイトカインが絨毛細胞においてPAR-2発現を調節するかについても知見がない。そこで、I) 妊娠7週の妊娠初期の絨毛組織におけるPAR-2発現を検討した。また、II) 炎症性サイトカインの不死化絨毛細胞株でのPAR-2発現への作用を検討した。</p> <p>方法I) 1次抗体に抗ヒトPAR-2単クローン抗体を用い正常絨毛組織におけるPAR-2発現の局在をABC法により免疫組織学的により検討した。コントロールはマウス非免疫グロブリンを用いた。連続切片におけるHE染色標本によりcytotrophoblastの局在を確認した。</p> <p>II) 5% CO₂下10% fetal bovine serum加RPMI1630でfull sheetとなつたのち、TNF-α (最終濃度50ng/ml) またはIL-1β (最終濃度50ng/ml) を添加し、1時間後、6時間後、24時間後におけるPAR-2タンパク発現(PAR-2/beta-actin)、ならびにPAR-2mRNA発現(RQ PAR-2 mRNA/HPRT)をWestern blott法ならびにRT-PCR法により検討を行った。用いたPAR-2 sense は5' -GGCAACATGTGTTCCATTCTC-3、antisense は5' -GGTTCACGATGACCCAATACCT-3である。</p> <p>結果I) cytotrophoblastに強く局在を示した。syncytiotrophoblastには局在を認めなかった。</p> <p>II) 1) TNF-α によりTCL-1PAR-2タンパク発現は24時間後約50%に低下、HTR-8/SVneoでは同約13%に低下、またどう抑制は抗TNF-α 多クローン抗体(0.2μg/ml)により抑制された。non-immune control IgG存在下ではPAR-2発現は一定で変化なかった。2) TCL-1 PAR-2mRNAはTNF-α、IL-1βにより約20%減少するが、HTR-8SV/neoではPAR-2mRNAは約50%減少した。</p> <p>結論 TNF-α、IL-1βにより、特にHTR-8SV/neoでは、生理的に発現しているPAR-2発現が抑制されたことより、EVTの細胞遊走浸潤が抑制される可能性がある。</p>
	<p>(4) 当該年度内の進捗</p>
	<p>2011年度からの研究により、絨毛細胞の胎盤形成にかかわる調節機構(特に遊走浸潤)に関与する情報伝達系の解明が部分的に進んできた。</p>
	<p>(5) 翌年度の方針と予想</p>
	<p>2011年度からの科学研究費「絨毛細胞障害のCD44細胞内シグナル伝達系を介した修復制御機構の検討」2014年度からの「プロテアーゼ活性化受容体—細胞内シグナル伝達系を介した絨毛細胞障害修復機構の検討」に引き続き、本年度から3年間の科学研究費を新たに取得した「ヘパリン/ヘパラン硫酸—細胞内シグナル伝達系を介する絨毛細胞の遊走制御機構により、研究を継続していく。方針としては、胎児発育不全(FGR)の原因となる、絨毛細胞遊走異常と胎盤形成機能不全の機序解析を目的としており、以下の研究計画に則って行う予定である。ヒト不死化絨毛細胞株(HTR-8/SVneo細胞およびTCL-1細胞)並びにヒト胎盤絨毛初代培養細胞を用いてSyndecan-4 siRNA並びにCD44 siRNA また抗Syndecan-4 polyclonal抗体並びに抗CD44 polyclonal抗体存在下、すでに確立したin vitro scratch法によりヘパリン/ヘパラン硫酸による細胞遊走能を検討する。また、同条件でのPAK-1をはじめとした細胞骨格系蛋白リン酸化シグナル分子の動態をWestern blot法並びにIn-Cell Analyzer2200(GE)を用いたin vitroシグナリングassayにより解析する。各種サイトカイン(IL-1、IL-6、TGF-beta、TNF-alpha)存在下でのヘパリン/ヘパラン硫酸による細胞骨格系蛋白リン酸化シグナル分子の動態並びにPAR-2の関与を検討する。研究後半では、これらin vitroの検討をFGR胎盤組織、また、Syndecan-4 並びにCD44細胞内伝達シグナル分子のリン酸化動態をすでに確立した過凝固誘発FGRマウスモデルを用いて検討する。</p>

2	(1) 研究・開発等のテーマ名
	学童期から思春期における骨盤形態と身体活動との相関に関する前向きコホート研究
2	(2) 研究・開発等の背景、目的、内容の概略
	骨盤形態の発達には思春期前後で著明であり、骨盤前後径と横径の発達度合いが思春期の中で異なる時期があることが示されている(荒木1985, 大沼1977)。また、左右方向に比べて前後方向に長い類人猿型 (anthropoid type) をもつ女性の占める割合が経年的に多くなっている(高橋 1992, 鳴本, 2015)。骨盤形態の形成過程に関して、思春期の間に多数の骨格要素の分化成長によって骨盤形態は決定され、この分化成長が身体的ストレスや栄養不足などの環境要因によって影響を受ける可能性がある(LeVelle M 1995, Stewart DB 1984)が、詳細はわかっていない。本研究は、学童期から思春期における、骨盤外計測法で評価した骨盤形態と身体活動票で評価した身体活動量との相関を分析・解明する研究である。骨盤形態の形成因子を明らかにすることで、将来の周産期合併症の予防につながり得る介入を展開していくことができる。

3 論文, 症例報告, 著書等

	平成28年度
(1) 原著論文数(うち和文のもの)	3編 (1編)
そのインパクトファクターの合計	2.500
(2) 論文形式のプロシーディングズ及びレター	0編
そのインパクトファクターの合計	0.000
(3) 総説数(うち和文のもの)	4編 (3編)
そのインパクトファクターの合計	0.000
(4) 著書数(うち和文のもの)	0編 (0編)
(5) 症例報告数(うち和文のもの)	0編 (0編)
そのインパクトファクターの合計	0.000

(1) 原著論文

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

論文数(A)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

論文数(B)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

	筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.	IF
1.	Hirai C, Sugimura M, Makino S, Takeda S. Chymotrypsin enhances soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1) production through protease-activated receptor (PAR-2) in placenta-derived immortalized human trophoblast cells. <i>Reprod Sciences</i> 11;1542-50. 2016	2.500
2.	Fetters MD, Motohara S, Ivey L, Narumoto K, et al. Utility of self-competency ratings during residency training in family medicine education-emerging countries: findings from Japan. <i>Asia</i>	0.000
3.	飯田 智子, 杉村 基, 藤井 肇, 川合 健太, 仲谷 美沙子, 徳永 直樹 当院における随時血糖陽性妊婦の周産期臨床像に関する後方視的検討 日本周産期新生児医学会誌52: 1031-1036,2016	0.000

論文数(C)小計 3 うち和文 1 IF小計 2.500

(3) 総説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

	筆頭著者, 共著者: タイトル, 雑誌名, 巻, 初頁-終頁, 掲載年.	IF
1.	杉村 基 貧血症-最新の診断・治療動向-】造血因子欠乏による貧血 鉄欠乏性貧血 領域別鉄欠乏性貧血の鉄剤治療と管理 産婦人科領域における鉄欠乏性貧血とその管理 日本臨床 75巻増刊貧血症 114-117、2017	0.000
2.	鳴本敬一郎, 杉村基「妊娠高血圧症候群」INTENSIVIST 2016;8(2)	0.000
3.	鳴本敬一郎「産婦人科診療と家庭医療-米国での実情も踏まえて-」月刊地域医学 2016;361	0.000
4.	杉村 基 【合併症妊娠における情報提供】 静脈血栓症 周産期医学 46: 1225-1229、2016	0.000

総説数(A)小計 4 うち和文 3 IF小計 0.000

B. 筆頭著者が浜松医科大学の他教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの(学内の共同研究)

総説数(B)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

総説数(C)小計 0 うち和文 0 IF小計 0.000

4-1 特許等の知的財産権の取得状況

	平成28年度
特許等取得数(出願中含む)	0 件

4-2 薬剤、医療機器等の実用化、認証、承認、製品化、販売等の状況

	平成28年度
実用化、認証、承認、製品化、販売数	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成28年度	
	件数	金額 (万円未満四捨五入)
(1)科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)	1 件	100 万円
(2)厚生労働科学研究費	0 件	0 万円
(3)日本医療研究開発機構(AMED)による研究助成	0 件	0 万円
(4)科学技術振興機構(JST)による研究助成	0 件	0 万円
(5)他政府機関による研究助成	0 件	0 万円
(6)財団助成金	0 件	0 万円
(7)受託研究または共同研究	0 件	0 万円
(8)奨学寄附金	0 件	0 万円

(1)科学研究費助成事業(文部科学省、日本学術振興会)

1. 杉村基 プロテアーゼ活性化受容体—細胞内シグナル伝達系を介した絨毛細胞障害修復機構の検討(代表)	100万円
---	-------

6 大型プロジェクトの代表、総括

7 学会活動

	(1)国際学会	(2)国内学会
1)基調講演・招待講演回数	0 件	0 件
2)シンポジウム発表数	0 件	0 件
3)学会座長回数	0 件	2 件
4)学会開催回数	0 件	0 件
5)学会役員等回数	0 件	3 件
6)一般演題発表数	0 件	

(2)国内学会の開催・参加

3)座長をした学会名

1. 杉村基 日本産科婦人科学会 東京 2016
2. 杉村基 日本周産期新生児医学会 富山 2016

5)役職についている国内学会名とその役割

1. 杉村基 日本妊娠高血圧学会 理事 日本周産期新生児医学会 評議員 日本産婦人科新生児学会 評議員

8 学術雑誌の編集への貢献

	(1)外国	(2)国内
学術雑誌編集数(レフリー数は除く)	0 件	1 件

(2)国内の英文雑誌等の編集

1. 杉村基 Editorial Board Hypertension Research in Pregnancy

(3)国内外の英文雑誌のレフリー

1. 杉村基 10回 Journal of Obstetrics and Gynecologic Research 2回 Hypertension Research in Pregnancy

9 共同研究の実施状況

	平成28年度
(1)国際共同研究	0 件
(2)国内共同研究	0 件
(3)学内共同研究	0 件

10 産学共同研究

	平成28年度
産学共同研究	0 件

11 受賞

(3)国内での授賞

1. 杉村 基 JOGR Best reviewer's award 2015 2016 Apr

12 新聞, 雑誌, インターネット等による報道

13 その他の業績