

分担課題: 姉妹染色体の異数性に関する研究

研究分担者 柳原 格 大阪府立母子保健総合医療センター研究所
研究協力者 味村和哉 大阪府立母子保健総合医療センター研究所/大阪大学
研究協力者 光田信明 大阪府立母子保健総合医療センター産科

研究要旨

流産、不育につながる染色体の数の異常(異数性)のメカニズムについて、そのモデル動物(メダカ)の作出を行った。ホモ変異体は受精後 2 日目には発生異常をおこし、細胞レベルで染色体の異数性や PCS を起こした。

A. 研究目的

妊娠後、初期発生を含め7割が妊娠継続できない。その主な原因として染色体の正常な分配が行われない染色体異数性の問題が挙げられている。この異数性の原因の一つに姉妹染色体合着に関わるコヒーシン複合体の不安定性が考えられている。コヒーシン複合体の一つである SMC3 のアセチル化を起こす *ESCO2* 遺伝子の変異体モデル動物を作出し、染色体の数の異常に正面から向き合うための基礎的な解析を行う。

B. 研究方法

変異原(ENU)を用いた大規模な遺伝子変異体作出・解析には、わが国固有のメダカ(*O. latipes*)を使用した。変異メダカ作製のメリットとして、哺乳類の解析に比べ、卵が大量に採取できること、卵が透明なため胎生致死個体も容易に観察できること、場所、費用の負担が少ないこと、などがあげられる。また、胎内発生の可視化が行えるため、胎内死亡する変異体の解析にも適している。この手法を用い、*ESCO2* 遺伝子の変異個体における染色体異常を細胞毎に調べた。

また、*ESCO2* 遺伝子の転写調節機構に関しては、これまで報告がない。ヒト *ESCO2* 遺伝子の 5' 領域からコアプロモーター領域を同定し、ルシフェラーゼアッセイ、EMSA、ChIP、などの手法を用いて基本転写因子を同定した。

(倫理面への配慮)

施設内動物委員会で承認を受け、規定を遵守し研究を行っている。

C. 研究結果

これまで姉妹染色体の合着異常を起こす世界でも非常にまれな疾患原因遺伝子の同定を行った(Vega, et al. Nature Genet, 2005)。染色体が分裂前に中心体で結合しているいわゆる X 字状にならず、平行(線路様)になる(PCS)ことが特徴である。5771 個のメダカ精子遺伝子プールから、合着にかかわると考えられる遺伝子 *ESCO2* のスクリーニングを行い、6 つのミスセンス変異を見出した。これらの交配の結果、この変異をホモにもつ卵を得ることに成功した。卵の解析の結果、約 4 分の 1 の確立で卵の発生異常を確認した。さらに、発生段階を追って解析した結果、発生の停止は特に細胞増殖の盛んな臓器を中心にアポトーシスを起こしていることが確認された。さらに、受精後 2 日目の卵の細胞の解析により *ESCO2* 変異メダカでは PCS が約 3 割の細胞で、また 7 割の細胞において染色体が長軸方向に縮んだ形態(hyper-condensation)を認めた。さらに、80% 弱の細胞で染色体の異数性が認められた(論文投稿中)。

D. 考察

姉妹染色体合着に関わるコヒーシン複合体の中の SMC3 のアセチル化に関わる *ESCO2* の変異体を作成した。この変異体は、正常発生過程における細胞増殖を行うことができず、アポトーシスによって多

くの細胞死が認められ、受精後2日から発生異常が観察された。受精後1-2日後の染色体分析で、PCSや染色体数の異常が認められた。このことは、異数性発症のメカニズム、女性のエイジングによる染色体の数異常(Down症など)の増加、そして、不育症の一つのメカニズムと捕らえることができる。

E. 結論

染色体異数性のおこるメカニズムにコヒーシ複合体安定性に関わるESCO2が関与していることが示唆された。

(その他の主な研究)

1. 日本人に認められる習慣性流産と関連するSNPを見出した。(藤田保健衛生大学、倉橋教授らとの共同研究)
2. ナノ粒子の母体投与による胎盤構造異常について病理的な解析を行った。(大阪大学・堤教授、斉藤班長らとの共同研究)
3. 流産、早産起因微生物の解析を行い、ウレアプラズマの病原因子を単離した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Loishi K, Nakanishi I, Fujita T, Ymayoshi Y, Markoff A, **Yanagihara I**, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphism in annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction*. in press.
- 2) Nozaki M, Wakae K, Tamaki N, Sakamoto S, Ohnishi K, Uejima T, Minato N, **Yanagihara I***, Agata Y. Regulation of T Cell Receptor V γ 2 Gene Rearrangement by the Helix-Loop-Helix Protein, E2A. *International Immunology*, in press
- 3) Ohnishi K, Nakahira K, Unzai S, Mayanagi K, Hashimoto H, Honda T, **Yanagihara I*** Relationship between heat-induced fibrillogenicity and hemolytic activity of thermostable direct hemolysin and a related hemolysin of *Vibrio parahaemolyticus*. *FEMS Microbiology letters*, in press
- 4) **Yanagihara I***, Nakahira K, Yamane T, Kaieda S, Mayanagi K, Hamada D, Fukui T, Ohnishi K, Kajiyama S, Shimizu T, Sato M, Ikegami T, Ikeguchi M, Honda T, Hashimoto H. Structure and functional characterization of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin. *The Journal of Biological Chemistry*, 285(21), pp16267-74, 2010
- 5) Nishihara M, Sonoda M, Matsunami K, Yanagihara K, Yonemoto N, Ida S, Namba F, Shimomura I, **Yanagihara I***, Waguri M. Birth length is a predictor of adiponectin levels in Japanese young children. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 23, pp913-920, 2010
- 6) Nishihara M, Yamada M, Nozaki M, Nakahira K, **Yanagihara I***. Transcriptional regulation of the human *establishment of cohesion 1 homolog 2* gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 393(1), pp111-7, 2010
- 7) Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, **Yanagihara I***. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. *Pediatric Research*, 67(2), pp166-72, 2010
- 8) Hamada D, Hamaguchi M, Suzuki KN, Sakata I, **Yanagihara I**. Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli* a case for EspB as an intrinsically less-ordered effector. *FEBS J*, 277(11), pp2409-15, Review, 2010
- 9) **Mimura K**, Tomimatsu T, Sharentuya N, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Nicotine restores endothelial dysfunction caused by excess sFlt1 and sEng in an in vitro model of preeclamptic vascular endothelium: a possible therapeutic role of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 202(5), pp464.e1-6. 2010
- 10) Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, **Mimura K**, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y, Kimura T. Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to

- hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study. *Reprod Sci.* 17(5), pp419-25. 2010
- 11) Sharentuya N, Tomimatsu T, **Mimura K**, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia. *Reprod Sci.* 17(6), pp556-63. 2010
 - 12) Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, **Mimura K**, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. Oxidative stress-induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells. *Mol Hum Reprod.* 16(3), pp188-99. 2010
 - 13) Hamaguchi M, Hamada D, Suzuki KN, Sakata I, **Yanagihara I**. Molecular basis of actin reorganization promoted by binding of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* EspB to alpha-catenin. *FEBS Journal*, 5(24), pp6260-7, 2008
 - 14) Hamada D, Tsumoto K, Sawara M, Tanaka N, Nakahira K, Shiraki K, **Yanagihara I**. Effect of an amyloidogenic sequence attached to yellow fluorescent protein. *Proteins*, 2(3), pp811-21, 2008
 - 15) 橋本博、山根努、池口満徳、中平久美子、**柳原格**. 「腸炎ビブリオが産生する耐熱性溶血毒 TDH の構造と機能」. *日本結晶学会誌*, 52, 285-289, 2010
 - 16) 中山聡一郎、中山雅弘、**味村和哉**、**光田信明**. 「妊娠高血圧症候群の病態解明—分子機構を中心に—胎盤からみた妊娠高血圧症候群」. *産婦人科の実際*, 59, 1005-1011, 2010
 - 17) **味村和哉**、**柳原格**. 「妊娠高血圧症候群」. *大阪府立母子医療センター雑誌*, 25(2), pp9-11, 2009
 - 18) 西原正泰、南 佐和子、八木重孝、米本直裕、**柳原格**、樋口隆造. 「和歌山県における後期死産の検討(2003-2007年)」. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 45(4), pp1350-3, 2009
 - 19) **柳原格**、下屋浩一郎. 「胎内感染と流早産・新生児合併症」. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 44(4), pp1032-3, 2008
 - 20) 白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、**柳原格**、長谷川妙子、田端厚之、中山雅弘. 「当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景」. *近畿新生児研究会会誌*, 17, pp31-5, 2008
 - 21) 中山雅弘、**柳原格**、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之. 「FIRS の制御に向けた 7 年、胎盤病理と生殖・胎内環境整備」. *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 44(2), p318, 2008
 - 22) **柳原格**. 「妊婦及び早産児からのウレアプラズマ属細菌の分離培養」. *日本産婦人科感染症研究会会誌*, 24, pp41-5, 2008
 - 23) 野崎昌俊、**柳原格**. 「V(D)J 組換え— Accessibility から病態解析まで—」. *大阪府立母子医療センター雑誌*, 24(2), pp65-70, 2008
2. 学会発表
 - 1) 太田小百合、宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、**柳原格**、宇田川康博、倉橋浩樹. 「習慣流産におけるアネキシン A5 遺伝子多型の検討」, 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010.12.7-10、神戸、ポスター
 - 2) **柳原格**、中平久美子、大西紀陽久、本田武司. 「腸炎ビブリオの産生する TDH の構造学的解析」, 第 83 回日本細菌学会総会、2010.3.27-29、横浜、ワークショップ口演&ポスター
 - 3) **柳原格**、中平久美子、大西紀陽久、真柳浩太、橋本博、本田武司. 「腸炎ビブリオの産生する thermostable direct hemolysin (TDH) の構造学的解析」, 第 57 回トキシシンポジウム、2010. 7. 14-16、大津、オーラル
 - 4) **柳原格**. 「ウレアプラズマ感染 — 流早産そして次世代への影響 —」, 第 37 回日本マイコプラズマ学会 2010.6.10-11、東京、シンポジスト
 - 5) 北島博之、**柳原格**. 「ウレアプラズマ感染早産胎盤における絨毛膜羊膜炎の病理像」, 近畿腸管微生物研究会、2010.6.5、大阪、口演
 - 6) **柳原格**. 「LPS 誘導性早産モデルマウスに対するチオレドキシンの有効性」, 京都大学ウイルス研究所ミニシンポジウムレドックス生命科学の展望(ATL Allergy TRX)、2010.3.15、京都、招待講演
 - 7) 内田薫、清水隆、**柳原格**. 「妊娠マウスを用いた *Ureaplasma parvum* 由来 multiple banded antigen (MBA) による胎内炎症惹起機構の解明」, 第 37 回日本マイコプラズマ学会、

- 2010.6.10-11、東京、オーラル
- 8) 内田薫、野崎昌俊、**柳原格**.「妊娠マウスを用いた *Ureaplasma parvum* による胎内炎症惹起機構の解明を目指して」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
 - 9) **味村和也**、藤田富雄、中山雅弘、**光田信明**、**柳原格**.「当センターの原因不明不育症患者における 1st trimester 流産検体の病理学的所見の分類」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
 - 10) 奥山宏臣、清水義之、佐々木隆士、内田薫、**柳原格**、稲村昇.「胎児消化管におけるサーファクタント蛋白質 A と D の局在と産生に関する検討」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
 - 11) 野崎昌俊、難波文彦、内田薫、西原正泰、**柳原格**.「Lipopolysaccharide(LPS)誘発早産モデルマウスにおけるチオレドキシシン(TRX)の早産抑制効果」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、ポスター
 - 12) 野崎昌俊、**柳原格**、縣保年「bHLH 転写因子 E2A による V γ 2 遺伝子再構成の制御機構」、第 20 回 Kyoto T cell Conference、2010.6.4-5、京都、オーラル
 - 13) 宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、**柳原格**、宇田川康博、倉橋浩樹.「アネキシン A5 遺伝子多型と習慣流産の関連」、第 55 回日本人類遺伝学会総会、2010.10.28-30、大宮、ポスター
 - 14) Hiroshi Hashimoto, Kumiko Nakahira, Tsutomu Yamane, Takashi Fukui, Kiyohisa Ohnishi, Toshiyuki Shimizu, Takeshi Honda, Mitsunori Ikeguchi, Mamoru Sato, **Itaru Yanagihara**.「Structural study of thermostable direct hemolysin from *Vibrio parahaemolyticus*」、日本生物物理学会総会、2010. 9-20-22、仙台、ポスター
 - 15) Masatoshi Nozaki, Nobuyuki Tamaki, Shuji Sakamoto, **Itaru Yanagihara**, Yasutoshi Agata.「Regulation of V γ 2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein, E2A」14th International Congress of Immunology、2010.8.22-17、神戸、ポスター
 - 16) **Itaru Yanagihara**,「The pathological findings and molecular mechanisms of *Ureaplasma* spp. infection in preterm delivery」7th European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG), 2010.10.2-5, Trieste, Italy, Invited Speaker
 - 17) Mitsuhide Hamaguchi, Yoshinori Murao, Masahiro Tanaka, Noriko Tsuda, Toshihumi Uejima, Katsuyuki Maruyama, **Itaru Yanagihara**, Ikuhiro Sakata.「The mRNA expression of fatty acid amide hydrolase in human whole blood may correlate with recovery in patients with sepsis」第 38 回日本救急医学会学術集会、2010.10.9-11、東京、ポスター
 - 18) **柳原格**. LPS 誘導性早産モデルマウスに対するチオレドキシシンの有効性京都大学ウイルス研究所ミニシンポジウムレドックス生命医科学の展望: ATL Allergy TRX. 京都、March 15, 2010.
 - 19) 柳原格、中平久美子、大西紀陽久、本田武司. 腸炎ビブリオの産生する TDH の構造学的解析. 第 83 回日本細菌学会総会、横浜、March 27-29, 2010.
 - 20) 大西紀陽久、中平久美子、本田武司、**柳原格**.「TRH (TDH-related hemolysin)の精製と高次構造解析」、第 82 回日本細菌学会総会、2009.3.12-14、名古屋、ポスター
 - 21) **柳原格**、中平久美子、大西紀陽久、本田武司「Tetrameric Structure of Thermostable Direct Hemolysin」(TDH の 4 量体構造)、第 82 回日本細菌学会総会、2009.3.12-14、名古屋、ポスター
 - 22) **柳原格**、難波文彦、北島博之、中山雅弘、藤村正哲.「大阪府立母子保健総合医療センターにおける感染性早産制御に向けた試み」、第 112 回日本小児科学会、2009.4.17-19、奈良、オーラル
 - 23) 徳力周子、五十嵐愛子、巨田尚子、田村知史、畑郁江、塚原宏一、眞弓光文、高橋仁、西島浩二、小辻文和、長谷川妙子、小出亜希子、**柳原格**、佐々木裕子、見理剛「*Ureaplasma urealyticum* 感染が病因と考えられ呼吸管理に難渋した Wilson-Mikity 症候群の 1 例と、当院における極低出生体重児の血清 KL-6 値についての検討」、第 15 回未熟児新生児医療研究会、2009.9.21、京都、オーラル
 - 24) 徳力周子、五十嵐愛子、巨田尚子、田村知史、畑郁江、塚原宏一、眞弓光文、高橋仁、西島浩

- 二、小辻文和、長谷川妙子、小出亜希子、**柳原格**、佐々木裕子、見理剛「*Ureaplasma urealyticum* 感染が病因と考えられ呼吸管理に難渋した Wilson-Mikity 症候群の 1 例」、第 45 回中部日本小児科学会、2009.9、名古屋
- 25) 野崎昌俊、難波文彦、中山雅弘、白石 淳、濱中拓郎、西原正泰、北島博之、末原則幸、**柳原格**。「ウレアプラズマ属による組織学的絨毛膜羊膜炎-特徴的胎盤病理像とその詳細-」第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会、2009.7.12-14、名古屋、オーラル
- 26) 濱口満英、濱田大三、鈴木香代、坂田育弘、**柳原格**。「腸管出血性大腸菌の産する EspB の α -カテニン結合を介したアクチン再構成の分子機構」、第 56 回日本生化学会近畿支部例会、2009.7.18、大阪、オーラル
- 27) 森田明広、長谷川妙子、中平久美子、谷口善仁、武田俊一、近藤寿人、豊田敦、榊佳之、島田敦子、武田洋幸、**柳原格**。「Roberts 症候群モデルメダカの作製と表現型の解析」、日本動物学会第 80 回大会、2009.9.17-19、静岡、ポスター
- 28) **Itaru Yanagihara**, Kumiko Nakahira, Hiroshi Hashimoto, Kiyohisa Ohnishi, Akihiro Morita, Takeshi Honda . 「Analysis of tetrameric structure of TDH」, 44th US-Japan Cooperative Medical Science Program, Cholera and Other Bacterial Enteric Infections, 2009.11.17-19, San Diego, CA, USA, Invited
- 29) Namba Fumihiko, Mikiko Kobayashi-Miura, Junji Yodoi, **Itaru Yanagihara** . 「Thioredoxin-1 prevents LPS-induced preterm delivery in mouse model. (5165.2)」, , Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2009, 2009.5.2-5, Baltimore, USA
- 30) Yanagihara K, Nagai T, Imai K, Arai H, Toribe Y, Mano T, Suzuki Y, Yamada M, **Yanagihara I**. 「Diagnosis and clinical research on glucose transporter 1 deficiency syndrome in Asia causing intractable epilepsy and various neurological symptoms in early infancy」10th. Asian & Oceanian Congress of Child Neurology, 2009.6, Daegu, Korea, 一般演題
- 31) 長谷川妙子、**柳原格**。「当センターにおける流早産胎盤からの *Ureaplasma* spp. 検出頻度とその胎盤病理」、日本第 81 回日本細菌学会、2008.3. 24-26、京都、一般口演
- 32) 中平久美子、大西紀陽久、本田武司、**柳原格**。「腸炎ビブリオ耐熱性溶血毒(TDH)変異体の活性構造相関解析」、第 81 回日本細菌学会、2008.3. 24-26、京都、一般口演
- 33) 大西紀陽久、中平久美子、本田武司、**柳原格**。「TRH(TDH-related hemolysin)の精製とその構造的特徴」、第 81 回日本細菌学会、2008.3. 24-26、京都、一般口演
- 34) 大西紀陽久、中平久美子、本田武司、**柳原格**。「TRH(TDH-related hemolysin)の精製と高次構造の解析」、第 61 回日本細菌学会関西支部、2008. 11. 8、京都、一般口演
- 35) 長谷川妙子、**柳原格**。「*Ureaplasma* spp.の早産への関与」、第 35 回日本マイコプラズマ学会、2008. 5. 30-31、東京、一般口演
- 36) 難波文彦、**柳原格**。「感染性／炎症性早産モデルに対するチオレドキシシン投与の効果」、第 53 回日本未熟児新生児学会、2008. 10、札幌、一般口演
- 37) 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、藤原太、白石淳、北島博之、濱中拓郎、末原則幸、長谷川妙子、難波文彦、**柳原格**。「CAM 胎盤におけるウレアプラズマの検出とその胎盤病理」、日本周産期・新生児医学会、2008.7.13-15、横浜
- 38) **柳原格**。「遺伝子治療の現場と展望」、府民公開講座 母と子の明日に向けて「子供の病気いろいろ」、2008.7.5:大阪(第5回室堂セミナー)、講演
- 39) **柳原格**。「胎児炎症反応症候群の制御に向けた 7 年間 アミロイド形成能を持つ細菌毒素 TDH の解析」、京都大学ウイルス研究所セミナー、2008.4.9、京都、招待講演
- 40) Namba F, Kitajima H, Nakayama M, Matsunami K, Yanagihara K, Nishihara M, Yamada M, Hirano S, Fujimura M, **Yanagihara I**. 「Anti-annexin A2 IgM antibody in preterm infants: Its association with chorioamnionitis」, Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2008. 5, Honolulu, Hawaii.
- 41) Namba F, Nakayama M, Nishihara M, Nozaki M, Shiraishi J, Hamanaka T, Kitajima H, Suehara N, **Yanagihara I**. 「Placental Features of Chorioamnionitis Colonized With *Ureaplasma* Species in Preterm Delivery」, 15th Congress of Federation of Asia and Oceania Perinatal

Societies, 2008.5, Nagoya, Japan

- 42) Hara K, Kurosaki T, Yagyu M, Shimizu T, **Yanagihara I**, Sato M, Hiroshi Hashimoto. 「Crystallographic study of zinc finger domain of ECO1 involved in sister chromatid cohesion」, International Union of Crystallography, 2008.8.23-31, Osaka.

研究最前線 28、バンカル(神戸新聞)、77 秋号、pp74-77、2010

- (6)**柳原格**. 「加熱すると毒性が戻る不思議な菌：感染症と災害(2)」、アピタル、エマージェンシー・コール、朝日新聞ホームページ asPara クラブ、2010.6.26

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許

- (1)特許公開 2010-90055、淀井淳司、三浦美樹子、**柳原格**、難波文彦、中平久美子. 母体投与用薬実用新案登録
- (2)特許公開 2008-81467
梶野勉、福嶋喜章、岩井覚司、松田雅敏、濱田大三、**柳原格**. 人工的に自己組織能が付与された合成タンパク質及びその複合体並びに複合体の製造方法

2. その他

- (1)藤田保健衛生大倉橋浩樹、母子センター研究所 **柳原格**ら、「習慣流産の遺伝子発見」2011/02/02 毎日新聞 朝刊、中日新聞 朝刊、朝日新聞 朝刊
web page
日本経済新聞、朝日新聞、毎日新聞、中日新聞、47NEWS(共同通信)、東京新聞、大阪日日新聞、京都新聞、その他
- (2)**柳原格**、橋本博. 「加熱しても消えない、食中毒原因菌・腸炎ビブリオの毒性に迫れ！！」 「SPring-8 NEWS」55号の「研究成果・トピックス欄」2011年3月号掲載予定
- (3)**柳原格**、本田武司. 「加熱で再び毒性」の謎解明、朝日新聞科学欄、2010.5.25
- (4)**柳原格**、橋本博、本田武司. 「食中毒原因菌の腸炎ビブリオの毒性は加熱してもなぜ消えないのか？ - 腸炎ビブリオの耐熱性溶血毒(TDH)の構造解明」SPring-8 ホームページ、プレスリリーストピックス、2010.5.21
http://www.spring8.or.jp/ja/news_publications/press_release/2010/100521
- (5)**柳原格**. 「食中毒の原因、腸炎ビブリオ～加熱しても毒が消えない理由～」、播磨科学公園都市・

遺伝子配列解明

流産習慣

藤田保健衛生大

効果的治療に期待

藤田保健衛生大学
(愛知県豊明市)は1

日、一部の女性が流産
しやすくなる遺伝子の
塩基配列を大阪府立母
子保健総合医療センタ
ー研究所との共同研究
で突き止めたと発表し
た。遺伝子分析によっ
て、妊婦にもっとも効
果のある治療ができる
としている。欧州の学
術誌「モレキュラー・
ヒューマン・リプロダ
クション」のオンライン

ン速報版に近く掲載さ
れる。

全妊娠の6分の1は
あり、3回以上は「習
慣流産」と呼ばれる。
一部は染色体異常や感
染症などが原因と分か
っているが、6割以上
は不明だった。

「アネキシンA5」の生
成を制御する遺伝子に
着目。習慣流産する女
性の場合、この遺伝子
の塩基配列が通常と異
なっている割合が、正
常妊娠する女性に比べ
2倍前後に達すること

倉橋浩樹・藤田保健
衛生大教授らは、血液
凝固を防ぐたんぱく質

が分かった。アネキシ
ン生成量が少ないため
胎盤で母体の血液が凝
固、胎児の発達が阻害
され、流産につながる
と推定されるという。

習慣流産の女性の遺
伝子を分析し、該当す
る女性のみ抗凝固療
法を行えば、出産につ
ながる可能性がある
という。倉橋教授は「も
っとも効果のある治療
法が選択できる。子ど
もをほしくても持てな
かった夫婦に夢を与え
る結果になってほし
い」と話した。

【山田一晶】

ヒューマン・リプロダ
クション」のオンライン

「習慣流産」遺伝子を発見

藤田保健衛生大

効果的治療に期待

妊娠しても流産を繰り返す「習慣流産」の危険性を高める遺伝子を、藤田保健衛生大(愛知県豊明市)の倉橋浩樹教授(分子遺伝学)らの研究チームが発見し、1日に発表した。妊婦がこの型の遺伝子を持つかどうかを調べれば、効果的に薬を投与して治療できる可能性がある。近く欧州ヒト生殖学会の学会誌電子版に掲載される。

3回以上の流産を繰り返す習慣流産は全妊娠の1〜2%とみられる。染色体異常や感染症などがかわっていると考えられているが、多くは原因がわかっていない。

妊婦の胎盤内側の表面では、血液がゆっくりと流れて胎児に栄養を送っている。倉橋教授らは、この血液が固まるのを防ぐたんぱく質「アネキシンA5」に着目。習慣流産の女性243人と、そうではない女性118人について、このたんぱく質の遺伝子を調べた。

その結果、流産を繰り返す女性では、このたんぱく質の遺伝子の6カ所で、流産しない人たちと配列が異なっている割合が高かった。配列が異なっている場合、このたんぱく質が十分に作られず、胎盤内で血液が固まりやすくなり、胎児が育たずに流産につながると見られる。

血が固まるのを防ぐ治療薬はすでに広く使われており、今後、習慣流産の妊婦の遺伝子型を調べて配列の違いがあることが分かれば、薬を使って流産を防ぐことができるといえる。(高山裕喜)

習慣流産の遺伝子発見

三回以上流産を繰り返す習慣流産の原因の一つとなる遺伝子を、藤田保健衛生大(愛知県豊明市)の倉橋浩樹教授、宮村浩徳助教、大阪府立母子保健総合医療センター研究所免疫部門の柳原格部長らのグループが突き止めた。欧州の国際生殖学会誌「モレキュラー・ヒューマン・リプロダクション」電子版に近く発表する。

藤田衛生大教授ら

これまで習慣流産の原因の一部に、胎盤の中で過剰に血液が固まり、胎児の発育が阻害される数種類の病気があると知られていた。グループはこれらの病気以外にも、血液の凝固が原因となる習慣流産があると考え、母親の血液が固まるのを防ぐ働きを持つタンパク質「アネキシンA5」に注目した。

原因不明の習慣流産の患者二百四十三人と、健常者百十八人の血液を調べ、アネキシンA5を作る遺伝子のうち六カ所の塩基対について、異常の多さを比較。すると、患者の10〜22%に遺伝子の異常があったが、健常者は6〜13%しかなく、習慣流産の患者の

「治療で副作用」低減も

方が健常者より平均二倍、異常の割合が多かった。グループは、遺伝子に異常があると、アネキシンA5の作られる量が少なく、胎盤内で血液が固まることを防げずに、流産の回数が増えることを推定した。

これまで、原因不明の患者に血液が固まらないよう溶かす薬を使うと、血液の凝固以外が原因だった場合に、出血などの副作用が出る恐れがあった。研究の中心となった宮村助教は「遺伝子を調べて、異常がある患者だけに血液が固まるのを溶かす薬を使うなど、オーダーメイドの治療につなげられる可能性がある」と話している。

中日新聞-習慣流産の遺伝子発見 愛知の藤田保健衛生大教授ら社会(CHUNICHI Web) - Windows Internet Explorer

http://www.chunichico.jp/article/2011020290015719.html

中日新聞 CHUNICHI Web

中日環境net

[地域のニュース] > 愛知 > 岐阜 > 三重 > 静岡 > 長野 > 福井 > 滋賀 > 石川 > 富山

ホーム 社会 政治 経済 国際 スポーツ 特集・連載 社説・コラム

天気 ウーマン 環境 住まい 就職・転職 グルメ 教育 クルマ 旅行 囲碁・将棋 暮らし 医療 科学 イベント

トップ > 社会 > 速報ニュース一覧 > 記事

【社会】

習慣流産の遺伝子発見 愛知の藤田保健衛生大教授ら

2011年2月2日 09時09分

3回以上流産を繰り返す習慣流産の原因の一つとなる遺伝子を、藤田保健衛生大(愛知県豊明市)の倉橋浩樹教授、宮村浩徳助教、大阪府立母子保健総合医療センター研究免疫部門の柳原裕部長らのグループが突き止めた。欧州の国際生殖学会誌「モレキュラー・ヒューマン・リプロダクション」電子版に近く発表する。

これまで習慣流産の原因の一部に、胎盤の中で過剰に血液が固まり、胎児の発育が阻害される数種類の病気があると知られていた。グループはこれらの病気以外にも、血液の凝固が原因となる習慣流産があると考え、母親の血液が固まるのを防ぐ働きを持つタンパク質「アネキシンA5」に注目した。

原因不明の習慣流産の患者243人と、健康者118人の血液を調べ、アネキシンA5を作る遺伝子のうち6カ所の塩基対について、異常の多さを比較。すると、患者の10~22%に遺伝子の異常があったが、健康者は6~13%しかなく、習慣流産の患者の方が健康者より平均2倍、異常の割合が多かった。

グループは、遺伝子に異常があると、アネキシンA5の作られる量が少なく、胎盤内で血液が固まることを防がずに、流産の回数が増えると推定した。

これまで、原因不明の患者に血液が固まらないよう溶かす薬を使うと、血液の凝固以外が原因だった場合に、出血などの副作用が出る恐れがあった。研究の中心となった宮村助教は「遺伝子を調べて、異常がある患者だけに血液が固まるのを溶かす薬を使うなど、オーダーメイドの治療につなげられる可能性がある」と話している。

(中日新聞)

この記事を印刷する

新聞購読のご案内

名古屋めしを代表する本場の味をご家庭で
うなぎしら河の「ひつまぶし」
47 CLUB

アクセスランキング(直近1時間)

中日新聞 地方版記事

1【長野】御神渡り「出現」厳しい 6日…
2【経済】米新車販売17.3%増 トヨタ…
3【自動車産業ニュース】1月新車販売2…
4【三重】県立高入試、全日朝は平均2…
5【滋賀】家きんへの感染防止 鳥インフ…

お知らせ

▶ 本社採用 2012年卒春の会社説明会を開催
▶ 新入学を祝うよい子のつどい 開催案内
▶ 五木寛之 親鸞激動篇 好評連載中

日本経済新聞 2月3日 木曜日 English

Web刊 ビジネスリーダー マネー テクノロジー ライフ スポーツ 朝刊・夕刊 My日程

トップ ニュース 特集 連載・コラム ランキング調査 社説・春秋 more ▼

トップ > ニュース > 記事

習慣流産特有の塩基配列を発見 藤田保健大

2011/2/2 11:55

小 中 大 印刷

流産を繰り返す女性に特徴的な遺伝子の塩基配列を突き止めたこと、藤田保健衛生大(愛知県豊明市)の倉橋浩樹教授(分子遺伝学)らが2日までに発表した。英医学誌モレキュラー・ヒューマン・リプロダクション電子版に近く掲載される。

流産を3回以上繰り返す「習慣流産」は約6割が原因不明だが、倉橋教授は「事前の遺伝子検査で流産を防ぐ新たな治療法につながるかもしれない」と話した。

「アネキシンA5遺伝子」が産出するタンパク質が、胎児と母胎をつなぐ胎盤で血液が凝固するのを防ぐことは分かっていた。

倉橋教授らは正常な妊婦と原因不明の習慣流産の患者で、この遺伝子の塩基配列を比較し、患者に特徴的な型があることを発見した。産出するタンパク質が少ないため、胎盤の血液が凝固し、胎児の発育が阻害されているとみられるという。

小 中 大 印刷

関連キーワード 倉橋浩樹、習慣流産、塩基配列、藤田保健衛生大、分子遺伝学、アネキシン、流産

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi M, Hamada D, Suzuki KN, Sakata I, Yanagihara I.	Molecular basis of actin reorganization promoted by binding of enterohaemorrhagic <i>Escherichia coli</i> EspB to alpha-catenin.	The FEBS Journal	5(24)	pp6260-7	2008
Hamada D, Tsumoto K, Sawara M, Tanaka N, Nakahira K, Shiraki K, Yanagihara I.	Effect of an amyloidogenic sequence attached to yellow fluorescent protein. Proteins	The FEBS Journal	2(3)	pp811-21	2008
難波文彦、北島博之、中山雅弘、藤村正哲、 柳原格.	子宮内感染・炎症と抗アネキシンA2IgM抗体	小児科	49(7)	pp989-94	2008
柳原格 、下屋浩一郎.	「胎内感染と流産・新生児合併症」	日本周産期・新生児医学会雑誌	44(4)	pp1032-3	2008
白石淳、北島博之、藤村正哲、難波文彦、 柳原格 、長谷川妙子、田端厚之、中山雅弘.	「当センターにおける超早産児からのウレアプラズマ属細菌の検出頻度とその臨床背景」	近畿新生児研究会誌	17	pp31-5	2008
中山雅弘、 柳原格 、濱中拓郎、末原則之、白石淳、北島博之.	「FIRSの制御に向けた7年、胎盤病理と生殖・胎内環境整備」	日本周産期・新生児医学会雑誌	44(2)	P318	2008
柳原格.	「妊婦及び早産児からのウレアプラズマ属細菌の分離培養」	日本産婦人科感染症研究会誌	24	Pp41-5	2008
野崎昌俊、 柳原格.	「V(D)J組換え—Accessibilityから病態解析まで—」	大阪府立母子医療センター雑誌	24(2)	Pp65-70	2008
味村和哉 、 柳原格.	「妊娠高血圧症候群」	大阪府立母子医療センター雑誌	25(2)	pp9-11	2009
西原正泰、南佐和子、八木重孝、米本直裕、 柳原格 、樋口隆造.	「和歌山県における後期死産の検討(2003-2007年)」	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	pp1350-3	2009

Yanagihara I*, Nakahira K, Yamane T, Kaieda S, Mayanagi K, Hamada D, Fukui T, Ohnishi K, Kajiyama S, Shimizu T, Sato M, Ikegami T, Ikeguchi M, Honda T, Hashimoto H.	Structure and functional characterization of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> thermostable direct hemolysin.	The Journal of Biological Chemistry	285(21)	pp16267-74	2010
Nishihara M, Sonoda M, Matsunami K, Yanagihara K, Yonemoto N, Ida S, Namba F, Shimomura I, Yanagihara I*, Waguri M.	Birth length is a predictor of adiponectin levels in Japanese young children.	Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism	23	pp913-920	2010
Nishihara M, Yamada M, Nozaki M, Nakahira K, Yanagihara I*.	Transcriptional regulation of the human <i>establishment of cohesion 1 homolog 2</i> gene.	Biochemical and Biophysical Research Communications	393(1)	pp111-7	2010
Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I*.	Placental features of chorioamnionitis colonized with <i>Ureaplasma</i> species in preterm delivery.	Pediatric Research	67(2)	pp166-72	2010
Mimura K, Tomimatsu T, Sharentuya N, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T.	Nicotine restores endothelial dysfunction caused by excess sFlt1 and sEng in an in vitro model of preeclamptic vascular endothelium: a possible therapeutic role of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists for preeclampsia.	The American Journal of Obstetrics and Gynecology	202(5)	pp464.e1-6	2010
Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y, Kimura T.	Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study.	Reproductive Sciences	17(5)	pp419-25	2010

Sharentuya N, Tomimatsu T, Mimura K , Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T.	Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia.	Reproductive Sciences	17(6)	pp556-63	2010
Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, Mimura K , Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K.	Oxidative stress-induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells.	Molecular Human Reproduction	16(3)	pp188-99	2010
Hamada D, Hamaguchi M, Suzuki KN, Sakata I, Yanagihara I .	Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohemorrhagic <i>Escherichia coli</i> . a case for EspB as an intrinsically less-ordered effector.	The FEBS Journal	277(11)	pp2409-15	2010
橋本博、山根努、池口満徳、中平久美子、柳原格.	「腸炎ビブリオが産生する耐熱性溶血毒TDHの構造と機能」	日本結晶学会誌	52	pp285-9	2010
中山聡一郎、中山雅弘、味村和哉、光田信明.	「妊娠高血圧症候群の病態解明—分子機構を中心に—胎盤からみた妊娠高血圧症候群」.	産婦人科の実際	59	1005-1011	2010
Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Loishi K, Nakanishi I, Fujita T, Ymayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I , Udagawa Y, Kurahashi H.	Polymorphism in annexin A5 gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss.	Molecular Human Reproduction.			in press
Nozaki M, Wakae K, Tamaki N, Sakamoto S, Ohnishi K, Uejima T, Minato N, Yanagihara I *, Agata Y.	Regulation of T cell receptor V γ 2 gene rearrangement by the Helix-Loop-Helix protein, E2A.	International Immunology.			in press

<p>Ohnishi K, Nakahira K, Unzai S, Mayanagi K, Hashimoto H, Honda T, Yanagihara I*</p>	<p>Relationship between heat-induced fibrillogenicity and hemolytic activity of thermostable direct hemolysin and a related hemolysin of <i>Vibrio</i> <i>parahaemolyticus</i>.</p>	<p>FEMS Microbiology letters.</p>			<p>in press</p>
---	---	---	--	--	-----------------