

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究

研究代表者	齋藤 滋	富山大学産科婦人科学教授
研究分担者	田中忠夫	東京慈恵会医科大学産科婦人科学教授
	藤井知行	東京大学産科婦人科学准教授
	中塚幹也	岡山大学大学院保健学研究科教授
	丸山哲夫	慶應義塾大学産婦人科専任講師
	竹下俊行	日本医科大学産科婦人科学教授
	杉 俊隆	東海大学医学部産婦人科非常勤教授
	山本樹生	日本大学産婦人科学教授
	藤井俊策	弘前大学産科婦人科学准教授
	小澤伸晃	国立成育医療センター 生殖医学・臨床遺伝子学医長
	高桑好一	新潟大学医歯学総合病院周産母子センター教授
	山田秀人	神戸大学大学院医学研究科教授
	木村 正	大阪大学大学院医学系研究科産婦人科教授

研究要旨

これまで 1430 組の不育症の登録があった。その中で、子宮奇形、甲状腺機能、夫婦の染色体、抗リン脂質抗体スクリーニング（ β_2 GPI 依存性抗 CL 抗体、抗 CLIgG 抗体、抗 CLIgM 抗体、Lupus anticoagulant (LA)）、XII 因子、Protein S、Protein C を全て検査している症例が 378 例あった。その結果、子宮形態異常 7.1%、甲状腺機能異常（亢進、低下）6.6%、染色体異常 4.8%、抗リン脂質抗体陽性 9.3%、XII 因子欠乏 6.9%、Protein C 欠乏 0.3%、Protein S 欠乏 7.9%であった。原因不明が 64.2%あったが、うち PE 抗体陽性者が 23.5%含まれていた。既往流産回数が 6 回以上となると生児獲得率が低くなった。また、諸精査がすべて正常（PE 抗体も陰性）な場合、次回妊娠での成功率は 77%（114/148）と良好であった。次に治療群と無治療群で妊娠成功率を検討すると、子宮形態異常、甲状腺機能異常、妊娠 10 週までの流産既往のある Protein S 欠乏症、抗 PE 抗体陽性例では、治療群の方が無治療群より有意に成績が良かった。

A. 研究目的

本邦における不育症の実態は明らかでなく、諸外国においても日本のように妊娠初期から医療機関を受診することがないために正確な不育症の実態は得ることができない。従って日本における初期流産をも含めた不育症のリスク因子頻度、治療成績は高い信頼性を持つ。これまでの調査では必ずしも全例にすべての検査が行なわれておらず、不十分な結果となっている。そこで研究班員により、不育症例に必須項目、選択項目検査を行ない信頼性の高い不育症のリスク因子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

2007年から2009年に不育症のため本研究班の施設を受診した 1430 組に精査を行なった。必須項目として夫婦の染色体検査（夫婦の同意が得られなければ行なわない）、子宮卵管造影、抗リン脂質抗体（ β_2 GPI 依存性抗ガルジオリピン（CL）抗体、抗 CLIgG 抗体、Lupus anticoagulant (LA)）、XII 因子、Protein C、甲状腺機能検査（fT4、TSH）を行なった。選択項目として抗 CLIgM 抗体、抗 PEIgG 抗体、抗 PEIgM 抗体、Protein S、NK 活性を検査した。なお cut

off 値として β_2 GPI 依存性抗 CL 抗体は 1.8、抗 CLIgG は 10、抗 CLIgM は 8、LA は 1.3、抗 PEIgG は 0.3、抗 PEIgM は 0.45、XII 因子は 50%、Protein S、Protein C は 60%、NK 活性は 40% とした。

C. 研究結果

I. 不育症リスク因子

平成 20 年度に 538 組、平成 21 年度に 892 組、総計 1430 組の登録があった。必須項目の中で夫婦の同意が得られないため一部の症例で染色体検査が行なわれていない症例や子宮卵管造影を施行されていない症例、選択項目のため抗 CLIgM 抗体、抗 PEIgG 抗体、抗 PEIgM 抗体、Protein S 測定は一部の症例にしか行なわれていなかった。データの正確を期すため、子宮卵管造影、甲状腺検査、夫婦染色体検査、抗リン脂質抗体スクリーニング、XII 因子、Protein S、Protein C 定量をすべて検査している 378 例を抽出し、不育症のリスク因子を解析した。なお、現在のところ抗リン脂質抗体の 1 つである抗 PE 抗体については、流産との明確な関連性は十分には証明されていないため抗 PE 抗体陽性者は原因不明の中に含めた。

図 1 に示すように子宮形態異常 7.1%、甲状腺機能異常 6.6%、夫婦どちらかの染色体異常 4.8%、抗リン脂質抗体異常 9.3%、XII 因子欠乏 6.9%、Protein C 欠乏 0.3%、Protein S 欠乏 7.9%、原因不明 64.2% であった。原因不明のうち 23.5% に PE 抗体陽性者が含まれていた。CGH アレイ法を含めると流産絨毛の 80% に染色体異常を認めているため、既往平均流産回数が 3.0 の本症例群では原因不明（胎児染色体異常をたまたま 3 回繰り返した例）が計算上 51.2% となり、今回の原因不明 64.2% はさほど違和感を持つものではない。新しい検査法が開発されれば、あと 13% 程度にリスク因子が発見されるのかもしれない。

II. 流産回数別からみた妊娠成功率（生児獲得率）

表 1 に示すように、既往流産回数が 3 回までは治療成績が極めて良好であった。既往流産回数が 5 回では若干、成功率が低下するが、6 回以上の流産既往を持つ患者ではその成績が十分とは言えず、更なる治療法の改善が必要であろうと考えられた。

III. 不育症リスク因子別にみた妊娠成功率（生児獲得率）

表 2 に示すように子宮形態異常、甲状腺機能異常、染色体異常、抗リン脂質抗体陽性、Protein S 欠乏、XII 因子欠乏、Protein C 欠乏を認めないものを原因不明としたが、これらの症例における妊娠成功率は比較的良好であった。一方、子宮形態異常、甲状腺機能異常、抗リン脂質抗体陽性、Protein S 欠乏、NK 活性高値例では何らかの治療を行なっているものの妊娠成功率はやや低値であった。なお染色体異常例に対してはカウンセリング療法のみを行なっているが、妊娠成功率は 50% であった。

IV. 各治療法毎の治療成績

表 3 に示す如く、アスピリン療法（Asp）もしくはヘパリン+アスピリン療法（Hep+Asp）が多数例に施行されていた。両群における治療成績は良好であった。一方、ステロイド+アスピリン+ヘパリン（ST+Asp+Hep）療法は、その治療成績は十分とはいえないが、既往流産回数が 4.4 ± 1.7 回と Asp 群、Hep+Asp 群と比し有意に高値となっていた。すなわち、Asp、Hep+Asp でも不成功になったため、止むを得ず ST+Asp+Hep となった、もしくは自己免疫疾患を合併しており ST+Asp+Hep 療法になったことが示唆されるが、このような症例に対しての新たな治療法の開発が望まれる。また、明らかなリスク因子が見つからなかった際にカウンセリング療法がおこなわれるが、その後の妊娠で良好な妊娠成功率が得られていた。一方、無治療群では、リスク因子がなかった異常なし群では 57.1% の妊娠成功率であったが、何らかの要因がある際の妊娠成功率は極めて不良であった。

表 4 に各種リスク因子別に治療群と無治療群での成功率を示した。いずれも無治療群の症例数が少ないのが問題ではあるが、子宮形態異常では治療群の方が成功率が高かった。現在、班員での共同研究を開始し中隔、双角子宮で手術療法が有効か否かの前方視的研究を行なっている。甲状腺機能異常では明らかに無治療群での成績が悪いことが明らかとなった。これまで過去に妊娠 10 週以降の流・死産の既往のある Protein S 欠乏症に対しては Hep+Asp 療法の方が Asp 療法より予後が良いとの報告があった。

しかし妊娠 10 週未満の流産既往のある Protein S 欠乏症に対しての治療の必要性については結論が出ていなかった。今回の成績からはこれらの症例における無治療群の妊娠成功率は 6.3% と極めて低値であった。従って Asp 療法もしくは Hep+Asp 療法を Protein S 欠乏症で行なう方が良いことが示唆された。両治療法の成績は Asp 療法で 20/26 (76.9%)、Hep+Asp 療法で 18/27 (66.7%) であった。従って少なくとも Protein S 欠乏症を伴う不育症例ではアスピリン療法は行なった方が良いかもしれない。PE 抗体と流産との関連は十分には解明されていないが、無治療群に比べて治療群で有意に妊娠成功率が高かった。しかし無治療群の症例数が少ないため今後症例数を増加させる必要があるだろう。

図 1. 不育症の原因別頻度

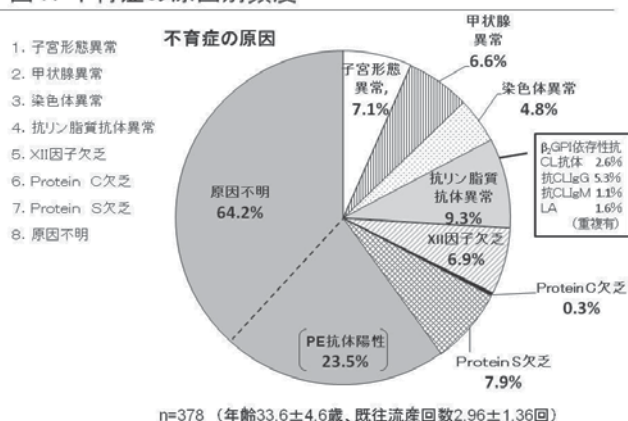


表 1. 流産回数別

既往流産回数	妊娠数	成功率	染色体異常を除いた成功率
2回	292	208/292(71.2%)	208/261(79.7%)
3回	207	153/207(73.9%)	153/185(82.7%)
4回	70	47/70(67.1%)	47/66(71.2%)
5回	28	15/28(53.6%)	15/24(62.5%)
6回	16	1/16(6.25%)	1/11(9.1%)
7回	11	5/11(45.5%)	5/9(55.6%)
9回	3	1/3(33.3%)	1/3(33.3%)
11回	2	0/2(0.0%)	0/2(0.0%)
計	629	430/629(68.4%)	430/561(76.6%)

P<0.0001

表 2. 不育症リスク因子別にみた妊娠成功率

リスク因子	頻度	妊娠成功率	染色体異常を除いた成功率
子宮形態異常	57/827(6.9%)	21/36(58.3%)	21/31(67.7%)
甲状腺異常	64/975(6.6%)	30/53(56.6%)	30/48(62.5%)
染色体異常	36/648(5.6%)	11/22(50.0%)	11/18(61.1%)
抗リン脂質抗体陽性	83/751(11.1%)	33/54(61.1%)	33/48(68.8%)
XII因子欠乏	89/1136(7.8%)	35/48(72.9%)	35/41(85.4%)
Protein S欠乏	92/967(9.5%)	56/91(61.5%)	56/80(70.0%)
原因不明*	243/378(64.3%)	114/148(77.0%)	114/136(83.8%)
PE(-)原因不明	111/200(55.5%)	51/64(79.7%)	51/61(83.6%)
PE(+)原因不明	89/200(44.5%)	49/63(77.8%)	49/58(84.5%)
PEIgG or PEIgMのみ陽性	378/917(41.2%)	139/200(69.5%)	139/186(74.7%)
NK活性陽性	62/297(20.9%)	23/45(51.1%)	23/35(65.7%)

* 原因不明は上記6項目をすべて検査し、いずれも陰性であった症例をもとに頻度を計算した

表 3. 各治療法毎の治療成績

治療法(年齢、流産回数)	妊娠数	治療成績(妊娠成功率)	染色体異常を除いた妊娠成功率
Asp(32.9±4.4歳、2.6±1.4回)	241	174/241(72.2%)	174/217(80.2%)
Hep+Asp(33.4±4.3歳、2.9±1.4回)	236	186/236(78.8%)	186/219(84.9%)
Hep+Asp+ST(32.1±3.9歳、4.4±1.7回)*	19	7/19(36.8%)	7/13(53.8%)
Asp+ST(34.5±4.7歳、2.4±1.1回)	27	20/27(74.1%)	20/25(80.0%)
カウンセリング(33.9±4.0歳、2.6±0.8回)	55	38/55(69.1%)	38/48(79.2%)
無治療(32.6±5.0歳、2.6±1.3回)	67	23/67(34.3%)	23/56(41.1%)
計	645	448/645(69.5%)	448/578(77.5%)

* 他の5群と比し有意(P<0.0001)に流産回数が多い

無治療群67例の原因別妊娠成功率

子宮形態異常	0/4(0%)
甲状腺異常	1/9(11.1%)
染色体異常	0/2(0%)
抗リン脂質抗体異常	0/2(0%)
XII因子欠乏	1/1(100.0%)
Protein S欠乏	1/16(6.3%)
PE抗体陽性	4/12(33.3%)
異常なし	16/28(57.1%)
全体	23/67(34.3%)

表 4. 治療群と無治療群の比較

不育症関連因子	治療群の成功率	無治療群の成功率	有意差(p値)
子宮形態異常	21/32(65.6%) (32.4±4.1歳、3.9±2.3回)	0/4(0%) (30.5±1.9歳、5±2.3回)	0.0121
甲状腺異常	29/44(65.9%) (32.1±3.7歳、3±1.4回)	1/9(11.1%) (30.6±3.5歳、3.3±1.9回)	0.0025
抗リン脂質抗体異常	33/52(63.5%) (32.4±4.4歳、2.8±1.6回)	0/2(0%)	Not tested
XII因子欠乏	【50%未満】 34/47(72.3%) (33.0±4.0歳、2.8±1.3回)	1/1(100.0%)	
	【60%未満】 77/106(72.6%) (33.0±4.4歳、2.8±1.2回)	2/5(40.0%) (31.4±4.8歳、2.6±1.9回)	0.1153
Protein S欠乏	【全体】 55/75(73.3%) (32.0±4.9歳、2.7±1.7回)	1/16(6.3%) (31.1±5.5歳、2.5±1.8回)	<0.0001
	【10wまでの流産のみ】 40/57(70.2%)	1/16(6.3%)	<0.0001
	【10w以降の流産】 5/8(62.5%)	0	
【抗リン脂質抗体陽性】	7/7(100%)	0	
PE抗体陽性	135/188(71.8%) (33.0±4.4歳、2.8±1.3回)	4/12(33.3%) (34.5±6.1歳、2.2±1.2回)	0.0053

D. 考察・E. 結論

日本人における不育症のリスク因子が今回明らかとなった。前年度の成績は必ずしも全例にすべての検査が行なわれているわけではなく、今回の結果はより正確なデータとなった。Protein S 測定は選択項目ではあるが妊娠 10 週未満の流産既往のある場合は積極的に精査しても良いかもしれない。なぜならば、Protein S 欠乏症では無治療であると 1/16 (6.3%) と妊娠成功率が極めて低いからである。治療法でみると Asp 群でも Hep+Asp 群でも治療成績に差がなかったため、まずは Asp 療法を試みても良いかもしれない。抗 PE 抗体は不育症例で高頻度に検出されることはこれまで明らかにされてきたが、抗 PE 抗体陽性例に治療をした方が予後を改善するか否かについては結論が得られていなかった。今回、無治療群の症例数は少ないものの、治療群で妊娠成功率が高率となった。今後、無治療群を増加させて抗 PE 抗体陽性例における治療の必要性につき検討している必要がある。今後、多くの臨床データを集積してさらに正確なデータを一般の方々にも公開する必要がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lin Y., Wang W., Jin H., Zhong Y., Di J., Zeng S., Saito S. : Comparison of murine thymic stromal lymphopoietin- and polyinosinic polycytidylic acid-mediated placental dendritic cell activation. *J Reprod Immunol.* 79 : 119-128, 2009.
- 2) Lin Y., Ren L., Wang W., Di J., Zeng S., Saito S. : Effect of TLR3 and TLR7 activation in uterine NK cells from non-obese diabetic (NOD) mice. *J. Reprod Immunol.* 82 : 12-23, 2009.
- 3) Saito S. : The Causes and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *JMAJ.* 52(2) : 97-102, 2009
- 4) Lin Y, Nakashima A, Shima T, Zhou X, Saito S. : Toll-like receptor signaling in uterine natural killer cells—role in embryonic loss. *J. Reprod Immunol.* 83 : 95-100, 2009.
- 5) Lin Y., Zhong Y., Saito S., Chen Y., Shen W., Di J., Zeng S. : Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy. *Fertil Steril.* 2009;91 : 2676-2686
- 6) Yamada H., Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. (2009) Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79:188-195.
- 7) Shimada S, Yamada H., Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S. (2009) Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormalities. *Congenit Anom (Kyoto)* 49(2):61-65.
- 8) Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, Yamada H. (2009) A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 62(5):301-307.
- 9) Yamada H., Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. (2010) Anti- $\beta 2$ glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* 84:95-99.
- 10) Tadashi Kimura, Kazuhide Ogita, Keiichi Kumasawa, Shinsuke Koyama, Tateki Tsutsui, and Hitomi Nakamura. Two multipotential transcription factors, NF-kappaB and Stat-3, play critical and hierarchal roles for implantation. *Indian J Physiol Pharmacol*, 54, 27-32; 2010.
- 11) Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. Temporal and Spatial Expression of Tumor-Associated

- Antigen RCAS1 in Pregnant Mouse Uterus. Am J Reprod Immunol. 2010 in press
- 12) Fukui A, Fujii S, et al. Correlation between natural cytotoxicity receptors and intracellular cytokine expression of peripheral blood NK cells in women with recurrent pregnancy losses and implantation failures. Am J Reprod Immunol 62, 371-380, 2009.
 - 13) Kimura H, Fukui A, Fujii S, et al. Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility. Am J Reprod Immunol 62, 118-124, 2009.
 - 14) Sugi T. Autoantibody associated disruption of kallikrein-kinin system in patients with recurrent pregnancy losses. Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol; 18: 67-76, 2009.
 - 15) 齋藤 滋, 杉浦真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 木村正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎: ワークショップ 12「不育症の新たな原因探索と治療」本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 45: 1144-1148, 2009
 - 16) 長谷川徹, 齋藤滋: 初期妊娠異常の診断と管理: 過大着床部・PSTT. 産科と婦人科, 76: 295-300, 2009.
 - 17) 齋藤 滋: 不育症の原因と治療. 日本医師会雑誌. 137: 39-43, 2008.
 - 18) 齋藤滋: 産婦人科 不育症の検査と治療 質疑応答. 日本医事新報, 4443, 82-83, 2009.
 - 19) 齋藤 滋, 杉浦真弓: ワークショップ 12「不育症の新たな原因探索と治療」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 1143, 2009
 - 20) 里見操緒, 竹下俊行: 【生殖と免疫をめぐって】 夫リンパ球免疫療法後の続発性不妊症: 臨床免疫・アレルギー科 (1881-1930) 52 巻 2 号 Page176-179
 - 21) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科): 【周産期医療と inflammatory response】 不育症: 周産期医学(0386-9881) 39 巻 6 号 Page719-722
 - 22) 竹下俊行: 不育症の診断と治療 子宮奇形の検査と治療: 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌(0285-8096) 46 巻 2 号 Page132
 - 23) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学): 不育症と母性 流産死産後の心理ケア: 神奈川母性衛生学会誌 (1343-831X) 12 巻 1 号 Page73-74
 - 24) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学教室) 【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクティス】 不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】 不育症における甲状腺機能異常の病態について教えてください. 本当に流産との関係はあるのでしょうか: 臨床婦人科産科 (0386-9865) 63 巻 4 号 Page639-641
 - 25) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学教室) 【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクティス】 不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】 生殖内分泌異常, 甲状腺機能異常, 糖尿病の検査の実際について教えてください: 臨床婦人科産科 (0386-9865) 63 巻 4 号 Page636-637
 - 26) 山田秀人 (2009): 抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 日本周産期・新生児医学会雑誌 45(4): 1149-1151.
 - 27) 天野真理子, 山田秀人 (2009): 不育症と先天性凝固異常. 日本血栓止血学会誌 20(5), 506-509.
 - 28) 小澤伸晃: 【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ?(生殖医療編)】 不育症の管理(解説/特集). 産科と婦人科. 76(6), 703-708. 2009.
 - 29) 江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也. 不育症症例における初診時の顕在性不安の検討. 岡山県母性衛生 26 (印刷中)
 - 30) 藤井俊策, 他. 着床のメカニズム「NK細胞」. Hormone Frontier in Gynecology 16, 60-67, 2009.
 - 31) 福井淳史, 藤井俊策, 他: 受精卵着床不全におけるNK細胞の役割. 臨床免疫・アレルギー科 52:158-165, 2009.

- 32) 福井淳史, 藤井俊策, 他. 着床不全症例におけるNK細胞上 natural cytotoxicity receptors 発現とNK細胞産生サイトカイン. 日本受着会誌 26:341-347, 2009.
- 33) 杉 俊隆. 不育症と自己免疫性 thrombophilia (抗リン脂質抗体、抗第 XII 因子抗体、抗キニノーゲン抗体)。血栓止血誌; 20: 510-518, 2009.
- 34) 杉 俊隆. 抗 phosphatidylethanolamine 抗体と抗第 XII 因子抗体。医学のあゆみ。(in press)
- 35) 杉 俊隆. 習慣流産と血液凝固阻害薬。産科と婦人科。(in press)
2. 学会発表
- 1) Saito S. : Regulatory T and NK cells during pregnancy. Mechanisms Associated with Reproductive Organs : Relevance in Fertility and in Sexually Transmitted Infections. International Congress of Bio-immunoregulatory, National Institute of Immunology, 2009, 2, 9-13, New Delhi, India.
- 2) Saito S. : Regulatory T and NK cells during pregnancy. IUPS Satellite Symposium on Endometrial Receptivity and Blastocyst Implantation, 2009, 7, 25, Kyoto.
- 3) Saito S. : Regulatory T and NK cells during pregnancy. 7th European Congress on Reproductive Immunology, 2009, 9, 17-20, Marathon, Greece. (Invited)
- 4) Nakashima A., Tatematsu M., Saito S. : The role of autophagy on the invasion of extravillous trophoblast. International Federation of Placenta Associations 2009, 2009, 10, 6-9, Adelaide, Australia.
- 5) Takahashi E, Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Clinical analyses for transitional cases of infertility and recurrent pregnancy loss. 15th Conference of International Federation of Placental Association 2009.10 (Adelaide, Australia) .
- 6) Umehara N, Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Therapeutic outcome in recurrent spontaneous abortions with antiphospholipid antibodies ~ The influence of titers, varieties, isotypes, positive numbers of antiphospholipid antibodies~. 15th Conference of International Federation of Placental Association 2009.10 (Adelaide, Australia) .
- 7) Yamada H. (2009) Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. 3rd Society for Gynecologic Investigation International Summit 2009 "Preeclampsia". November 12-14, Sendai (シンポジウム)
- 8) 小澤伸晃, 他: Cytogenetic investigation of miscarriage by DNA-based analysis combined with FISH analysis (25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology)
- 9) Iwasawa Y, Kawana K, Fujii T, Nagamatsu T, Matsumoto J, Miura S, Yamashita T, Hyodo H, Kozuma S, Taketani Y: A possible pathogenic mechanism of recurrent miscarriage associated with $\beta 2$ glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibody through the function of CD1d. 29th Annual Meeting of The American Society for Reproductive Immunology, Orlando, FL, USA, 2009.6.
- 10) Iwasawa Y, Kawana K, Miura S, Fujii T: A novel pathogenic mechanism of recurrent miscarriage associated with $\beta 2$ glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibody through CD1d on the trophoblast. 14th International Congress of Mucosal Immunology. Boston, MA, USA, 2009.7.
- 11) 齋藤 滋: ワークショップ 12 「不育症の新たな原因探索と治療」本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 2009, 7, 14, 名古屋. (招待講演)
- 12) 島友子, 伊藤実香, 中島彰俊, 塩崎有宏, 齋藤滋: 妊娠には胎児抗原特異的制御性 T 細胞が関与する. 第 61 回日本産婦人科学会学術講演会, 2009, 4, 4, 京都. (ポスター発

表)

- 13) 島友子, 伊藤実香, 中島彰俊, 塩崎有宏, 齋藤滋: 妊娠子宮には胎児抗原特異的制御性T細胞が増加する. 第24回日本生殖免疫学会, 学術集会, 2009, 11, 28, 東京. (学術奨励賞)
- 14) 各務真紀, 小泉智恵, 笠原麻里, 小澤伸晃, 塚原優己, 久保隆彦, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也, 丸山哲夫, 吉村泰典; 不安・抑うつ傾向の高い妊産婦の背景因子と支援の必要性について. 第61回日本産科婦人科学会. 京都府京都市・国立京都国際会館. 2009. 4. 3 - 4. 5.
- 15) 千代田達幸, 丸山哲夫, 小田英之, 各務真紀, 西川明花, 内田 浩, 田中 守, 青木大輔, 吉村泰典; 複数の合併症を発症した抗リン脂質抗体症候群妊婦の一例. 第117回日本産科婦人科学会関東連合地方部会. 東京都千代田区・都市センターホール. 2009. 6. 14.
- 16) 杉浦真弓, 青木耕治, 藤井知行, 藤田富雄, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉 俊隆, 竹下俊行, 齋藤 滋; 染色体転座をもつ反復流産患者の次回生児獲得率-他施設共同研究. 第53回日本人類遺伝学会. 神奈川県横浜市・パシフィコ横浜会議センター. 2009. 9. 27 - 9. 30.
- 17) 高橋絵里, 川口里恵, 田中忠夫, 他. 不妊症と不育症, その移行症例の臨床的解析. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 2009. 04 (京都).
- 18) 山田秀人 (2009) 抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 第45回周産期・新生児医学会学術集会 (ワークショップ 不育症の新たな原因探索と治療), 7月12-14日, 名古屋
- 19) 山田秀人 (2009) 不育症の原因・治療と進展. 位育会臨床セミナー (特別講演), 8月23日, 神戸
- 20) 小澤伸晃, 他: アレイCGHによる分析 (第54回日本人類遺伝学会)
- 21) 小澤伸晃, 他: 夫婦染色体異常と胎児染色体異常 (第45回日本周産期・新生児医学会)
- 22) 菊池由加子, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也. 不育症における先天性子宮形態異常と妊娠予後. 第45回日本周産期・新生児医学会 2009年7月12~14日.
- 23) 中野裕子, 菊池由加子, 佐々木愛子, 松田美和, 小谷早葉子, 清水恵子, 鎌田泰彦, 中塚幹也, 平松祐司. 抗凝固療法が奏功せず治療に苦慮した不育症の1例. 第62回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会 2009年9月26~27日.
- 24) 江見弥生, 佐々木愛子, 松田美和, 秦久美子, 大谷友夏, 中塚幹也. 不育症当事者の思い-ピアサポートグループへの入会時アンケートより-. 第50回母性衛生学会 2009年9月27~28日.
- 25) 難波沙由里, 矢富茜, 久下さくら, 三谷久美子, 奥村永里子, 江見弥生, 中塚幹也. 不育症のヘパリン治療: 医療スタッフによる注射と自己注射との負担の比較. 第50回母性衛生学会 2009年9月27~28日.
- 26) 矢富茜, 久下さくら, 三谷久美子, 奥村永里子, 難波沙由里, 米藤由貴, 江見弥生, 中塚幹也. 流死産時の環境, 医療スタッフの対応とその後の不育症女性の心理. 第50回母性衛生学会 2009年9月27~28日.
- 27) 江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也. 不育症症例における初診時の顕在性不安の検討. 第26回岡山県母性衛生学会 2009年11月7日.
- 28) 江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 菊池由加子, 小谷早葉子, 清水恵子, 佐々木愛子, 鎌田泰彦, 中塚幹也. 不育症女性の抑うつ傾向と顕在性不安の評価. 第54回日本生殖医学会 2009年11月21~23日.
- 29) 田淵和宏, 中塚幹也, 清水恵子, 莎如拉, 松田美和, 菊池由加子, 小谷早葉子, Chebib Chekir, 佐々木愛子, 鎌田泰彦, 平松祐司. 不育症症例における潜在性高プロラクチン血症の検討. 第54回日本生殖医学会 2009年11月21~23日.
- 30) 岡崎倫子, 中塚幹也, 菊池由加子, 田淵和宏, 莎如拉, 松田美和, 小谷早葉子, 清水恵子, Chebib Chekir, 佐々木愛子, 鎌田泰彦, 平松祐司. 不育症症例におけるアッシャーマン症候群の検討. 第54回日本生殖医学会 2009年11月21~23日.
- 31) 田淵和宏, 菊池由加子, 江見弥生, シェキ

- ル・シェビブ, サルラ, 小谷早葉子, 清水恵子, 松田美和, 佐々木愛子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也. 不育症女性における免疫学的検査異常と気分プロフィール. 第24回日本生殖免疫学会 2009年11月27~28日.
- 32) 北村梨紗, 筒井建紀, 田畑知沙, 熊澤恵一, 渡辺宜信, 根来英典, 朝野久美子, 張慶, 李楠, 荻田和秀, 木村正. 自然妊娠・分娩歴のある反復流産症例についての検討 第52回日本生殖医学会 平成19年10月25-26日
- 33) 岩澤有希, 川名敬, 藤井知行, 永松健, 松本順子, 三浦紫保, 吉田志朗, 兵藤博信, 山下隆博, 上妻志郎, 武谷雄二: 絨毛細胞上に存在するリン脂質抗原提示分子「CD1d」を介した、 β 2glycoproteinI依存性抗リン脂質抗体による新規流産メカニズムに関する検討. 第61回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 京都, 2009. 4.
- 34) 体外受精-胚移植における着床とストレスとの関連について 唾液中コルチゾールは着床と相関する 潮田まり子, 塚本麻美, 松林秀彦, 富山達大, 石田剛, 潮田至央, 張良実, 勝山博信, 森本兼曩, 下屋浩一郎. 日本生殖医学会雑誌(1881-0098)54巻4号 Page377(2009.10)
- 35) 着床とストレスとの関連について一母体ストレスレベルは着床と相関する一 潮田まり子, 戸田雅裕, 富山達大, 森本兼曩, 勝山博信, 下屋浩一郎 ストレス科学 24巻2号 Page83
- 36) 能仲太郎, 明石真美, 大木泉, 高桑好一, 田中憲一: 習慣流産における Cytochrome P450 (CYP1A1) 及び Glutathione S-transferase (GSTs) の遺伝子多型に関する解析, 第61回日本産科婦人科学会, 2009年4月3-5日, 京都市。
- 37) 明石真美, 能仲太郎, 大木泉, 高桑好一, 田中憲一: 不育症における抗プロテインS抗体の意義に関する検討, 第61回日本産科婦人科学会, 2009年4月3日-5日, 京都市。
- 38) 能仲太郎, 明石真美, 大木泉, 高桑好一, 田中憲一: 習慣流産に対する免疫療法の有効性に関する検討 一特に年齢による有効性の差異に関する検討-, 第54回日本生殖医学会, 2009年11月22日、23日、金沢市。
- 39) 杉 俊隆. 抗体検査、ヘパリン療法。第117回日本産科婦人科学会関東連合地方部会。都市センターホテル。2009。(シンポジウム)
- 40) 杉 俊隆. 不育症患者の血小板凝集能の検討-レーザー-散乱粒子計測法を用いた検討-。第24回日本生殖免疫学会。京王プラザホテル。2009。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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
Lin Y., Wang W., Jin H., Zhong Y., Di J., Zeng S., <u>Saito S.</u>	Comparison of murine thymic stromal lymphopoietin- and polyinosinic polycytidylic acid-mediated placental dendritic cell activation.	J Reprod Immunol.	79	119-128	2009
Lin Y., Ren L., Wang W., Di J., Zeng S., <u>Saito S.</u>	Effect of TLR3 and TLR7 activation in uterine NK cells from non-obese diabetic (NOD) mice.	J. Reprod Immunol.	82	12-23	2009
<u>Saito S</u>	The Causes and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss.	JMAJ.	52(2)	97-102	2009
Lin Y, Nakashima A, Shima T, Zhou X, <u>Saito S.</u>	Toll-like receptor signaling in uterine natural killer cells—role in embryonic loss.	J. Reprod Immunol.	83	95-100	2009
Lin Y., Zhong Y., <u>Saito S.</u> , Chen Y., Shen W., Di J., Zeng S.	Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy.	Fertil Steril.	91	2676-2686	2009
<u>Yamada H</u> , Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H.	Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes.	J Reprod Immunol	79	188-195	2009
<u>Shimada S</u> , <u>Yamada H</u> , Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S.	Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormality.	Congenit Anom (Kyoto)	49(2)	61-65	2009

Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, <u>Yamada H.</u>	A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion.	Am J Reprod Immunol	62(5)	301-307	2009
<u>Yamada H,</u> Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G.	Anti- $\beta 2$ glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study.	J Reprod Immunol	84	95-99	2010
<u>Tadashi Kimura,</u> et al	Two multipotential transcription factors, NF-kappaB and Stat-3, play critical and hierarchal roles for implantation	Indian J Physiol Pharmacol	54	27-32	2010
Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, Mimura K, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, <u>Shimoya K.</u>	Temporal and Spatial Expression of Tumor-Associated Antigen RCAS1 in Pregnant Mouse Uterus.	Am J Reprod Immunol			In press
Fukui A, <u>Fujii S,</u> et al.	Correlation between natural cytotoxicity receptors and intracellular cytokine expression of peripheral blood NK cells in women with recurrent pregnancy losses and implantation failures.	Am J Reprod Immunol	62	371-380	2009
Kimura H, Fukui A, <u>Fujii S,</u> et al.	Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility.	Am J Reprod Immunol	62	118-124	2009
<u>Sugi T</u>	Autoantibody associated disruption of kallikrein-kinin system in patients with recurrent pregnancy losses.	Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol	18	67-76	2009

齋藤 滋, 杉浦真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 木村正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎	ワークショップ12「不育症の新たな原因探索と治療」 本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究	日本周産期・新生児医学会雑誌	45	1144-1148	2009
長谷川徹, 齋藤滋	初期妊娠異常の診断と管理：過大着床部・PSTT.	産科と婦人科	76	295-300	2009
齋藤 滋	不育症の原因と治療.	日本医師会雑誌.	137	39-43,	2008
齋藤滋	産婦人科 不育症の検査と治療 質疑応答.	日本医事新報	4443	82-83	2009
齋藤 滋, 杉浦真弓	ワークショップ12「不育症の新たな原因探索と治療」座長のまとめ.	日本周産期・新生児医学会雑誌.	45	1143	2009
里見操緒, 竹下俊行	【生殖と免疫をめぐって】夫リンパ球免疫療法後の続発性不妊症	臨床免疫・アレルギー科 (1881-1930)	52(2)	176-179	2009
竹下俊行(日本医科大学産婦人科)	【周産期医療とinflammatory response】不育症	周産期医学 (0386-9881)	39(6)	719-722	2009
竹下俊行	不育症の診断と治療 子宮奇形の. 検査と治療	日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌 (0285-8096)	46(2)	132	2009
竹下俊行(日本医科大学産婦人科学)	不育症と母性 流産死産後の心理ケア	神奈川母性衛生学会誌 (1343-831X)	12(1)	73-74	2009
竹下俊行(日本医科大学産婦人科学教室)	【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクティス】不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】不育症における甲状腺機能異常の病態について教えてください. 本当に流産との関係はあるのでしょうか	臨床婦人科産科 (0386-9865)	63(4)	639-641	2009
竹下俊行(日本医科大学産婦人科学教室)	【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクティス】不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】生殖内分泌異常, 甲状腺機能異常, 糖尿病の検査の実際について教えてください	臨床婦人科産科 (0386-9865)	63(4)	636-637	2009

山田秀人	抗リン脂質抗体は産科異常,特に妊娠高血圧症候群と関連する.	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	1149-1151	2009
天野真理, 山田秀人	不育症と先天性凝固異常.	日本血栓止血学会誌	20(5)	506-509	2009
小澤伸晃	【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ?(生殖医療編)】不育症の管理(解説/特集)	産科と婦人科	76(6)	703-708	2009
江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也.	不育症症例における初診時の顕在性不安の検討.	岡山県母性衛生	26		(印刷中)
藤井俊策, 他	着床のメカニズム「NK細胞」	Hormone Frontier in Gynecology	16	60-67	2009
福井淳史, 藤井俊策, 他	受精卵着床不全におけるNK細胞の役割	臨床免疫・アレルギー科	52	158-165	2009
福井淳史, 藤井俊策, 他	着床不全症例におけるNK細胞上natural cytotoxicity receptors発現とNK細胞産生サイトカイン	日本受着会誌	26	341-347	2009
杉 俊隆	不育症と自己免疫性thrombophilia (抗リン脂質抗体、抗第XII因子抗体、抗キニンノーゲン抗体)	血栓止血誌	20	510-518	2009
杉 俊隆	抗phosphatidylethanolamine抗体と抗第XII因子抗体	医学のあゆみ		in press	
杉 俊隆	習慣流産と血液凝固阻害薬	産科と婦人科		in press	