

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

姉妹染色体異数性を起すモデルメダカの作成に成功した。本年度は長らく学会等でも議論されてきた流早産起因細菌ウレアプラズマについて炎症反応惹起メカニズムの解析を行った。ウレアプラズマの周産期領域における病原因子として臨床分離株由来精製リポ蛋白質及び、合成リポペプチドを同定し、*in vitro/in vivo*においてその病原性・病態メカニズムを証明した。さらに、新たな切り口として病原微生物の粒子径が病原発揮機構に寄与する可能性を示した。また、日本人習慣性流産患者に多く認められる SNP を同定し、あらたな治療戦略の可能性が示唆されたのであわせて報告する。

A. 研究目的

1954 年 Shepard によってヒトウレアプラズマが分離されて以来、その病原性については議論が続いてきた。その理由として、本菌が健康成人生殖器内より高率に(40-80%)分離されており、もはや正常細菌叢を形成する細菌の一種として認識されていること、また菌の分離培養や血清学的診断が一般に難しいことなどがあげられる。そこで、我々は、改良型ウレアプラズマ培地を作製し、*Ureaplasma* spp. や *Mycoplasma hominis* の分離を行ってきた。前方視的に行った流早産胎盤(151例)の *Ureaplasma* spp. の培養では42%が培養陽性であった。疫学的にCAMと *Ureaplasma* spp. 培養陽性の関連性を報告した(Namba & Hasegawa, Ped. Res. 2010)。

1. 本研究では低病原性細菌の病原性を証明する目的にてウレアプラズマの病原因子を同定した。

2. ウレアプラズマは最小の細菌でそのサイズは100-300nmである。ナノシリカを用いた粒子の妊娠マウス投与を行い、粒子サイズと胎盤機能障害について解析を行った。

3. 大規模な海外の調査で、ヘパリン療法は原因不明の習慣性流産には効果が認められないとされる。そこで日本人習慣性流産患者の遺伝的要因についてSNP解析し、これまで原因不明とされてきた習慣性流産患者においても抗凝固療法などの

適応となる可能性のある患者を分類し、治療対象となるのか否かを検討するための解析を行った(各社報道)。

B. 研究方法

1. ウレアプラズマの病原因子探索

これまでにマイコプラズマのリポ蛋白質は TLR2, TLR6 に結合し、シグナルを細胞内に伝えていることが知られている。ウレアプラズマにもそのような免疫反応を惹起するリポ蛋白質の存在は知られていた。そこで、ウレアプラズマ培養液より、TritonX-114 二層分離法によりリポ蛋白質を精製し、また、ジアシル化したペプチドを合成した。TLR2 を導入した HeLa 細胞を精製したリポ蛋白質及び、合成リポペプチドで刺激し、NF- κ B 活性をルシフェラーゼアッセイにて測定した。次に精製リポ蛋白質及び、合成リポペプチドを妊娠 15 日目のマウスの子宮内に投与し、妊娠 18 日目における胎仔・胎盤への影響を調べた。

2. 粒子サイズとマウス胎盤機能障害の解析
妊娠 16 日マウスに平均粒子径 70nm, 300nm, 1000nm のシリカ粒子をそれぞれ尾静脈より静脈内投与し、18 日目に解析を行った。

3. 習慣性流産 SNP 解析

アネキシン A5 遺伝子のプロモーター領域の

SNP 解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

施設内倫理委員会、動物委員会で承認を受け、規定を遵守し研究を行った。

C. 研究結果

1. ルシフェラーゼアッセイでは、精製リポ蛋白質は NF- κ B を活性化し、Control に比べ、8.4 倍の上昇がみられた ($P < 0.0001$)。合成リポペプチドにおいても、NF- κ B を活性化し、Control に比べ、24.9 倍の上昇がみられた ($P = 0.0122$)。

妊娠マウスへの精製リポ蛋白質の子宮内投与では、38.5% (20/52) の胎仔死亡が確認され、Control 群の 14.0% (7/50) を有意に上回った ($P = 0.005$)。合成リポペプチドにおいても、57.9% (11/19) の胎仔死亡が確認され、Control 群の 18.1% (4/22) を有意に上回った ($P = 0.009$)。胎盤では labyrinth 領域における絨毛構造の萎縮・母仔間境界面の減少といった所見が得られた。

2. 平均粒子径 70nm のみ胎盤に粒子が集積した。さらに 70nm 粒子はマウス胎盤の Spongiotrophoblast 層を特異的に障害し、アポトーシスを誘導した。これらの所見は 300nm あるいは 1000nm の粒子では認められなかった。

3. アネキシン A5 という遺伝子の遺伝暗号の配列の個人差で、習慣性流産の女性患者の 10-20% が高リスク型を持っており、高リスク型を持つと習慣性流産のリスクが約2倍増加すると考えられた。胎盤は、胎児が母体血液から酸素や栄養分を受け取る臓器だが、アネキシン A5 は胎盤の中の胎児側表面をおおって、ゆっくりと流れている母体血が胎盤の表面で凝固することから保護する作用を持つ。アネキシン A5 遺伝子の配列が高リスク型の女性の場合は、通常型の女性よりもアネキシン A5 の産生量が低く、そのため胎盤内で血液が凝固しやすくなり、胎児の発育が阻害され、流産の回数が増えると推定された。

D. 考察

1. KOCH の原則に倣い、ウレアプラズマによる免疫反応惹起機構の解析 (病原因子探索) を行った。精製したリポ蛋白質及び、合成リポペプチド

は共に TLR2 を介して細胞内にシグナルを伝達することを示した。次に精製リポ蛋白質及び、合成リポペプチドを妊娠マウスの子宮内に投与した結果、今回用いた投与量においては、マウスに胎内死亡を起こすことがわかった。今後さらに解析を進める。

2. 粒子径によって胎盤機能障害が惹起されることがわかった。今後はそのメカニズムについて解析を進める。

3. 今回の日本人 SNP 研究から、習慣性流産の患者ではアネキシン A5 の遺伝子多型を調べて、高リスク型を持つ患者に対しては抗凝固療法をおこなう、という新しい治療戦略の可能性が示された。

E. 結論

ウレアプラズマの病原因子を同定し、長らく議論されてきた病原性を証明した。また、従来考えられなかった粒子径が病原発揮に寄与する可能性を示した。

個々の習慣性流産の女性に対して、ゲノム情報を利用して患者を区別し、それぞれの患者に対して最も効果のある治療法を選択するという、いわゆる「習慣性流産のパーソナライズド医療」への第一歩として期待される結果となった。

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) 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
 - 14) 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
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医科学の展望 (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) **味村和哉**、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 (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) **味村和哉**. 「癒着胎盤におけるトロホブラスト侵入規定因子の解析」、第 62 回日本産科婦人科学会、2010.4.23-25、東京、ポスター
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) **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
 - 18) Mitsuhide Hamaguchi, Yoshinori Muraio, 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
 - (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・研究最前線 28、バンカル(神戸新聞)、77 秋号、pp74-77、2010
- (5) 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

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】

「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、藤田保健衛生大学(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りと知られていた。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」に着目した。

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がれる可能性がある」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/s/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所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かと推定した。

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がれる可能性がある」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 親密激動篇 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
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 <i>annexin A5</i> 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
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 <i>Vibrio parahaemolyticus</i> .	FEMS Microbiology letters			in press
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
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
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
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