

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究

研究代表者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教授

研究要旨

妊娠は成立するが、流産や死産のため健児を得られない場合、不育症と診断される。妊娠はするが、何回も流産するため、妊娠を諦めるケースも稀でない。また、本邦における不育症の頻度、不育症のスクリーニング法、不育症の治療成績なども不十分である。そこで、本研究班では日本全国の不育症の専門医を中心としてグループを結成し、臨床的データベースを作製し、また精神科医師にも研究班に加わっていただき、不育症における精神的ケアをも含めた検討を開始した。また基礎的立場からも不育症、流産の病因、環境因子との関連性につき検討した。1年間の成果で、不育症は妊娠歴のある婦人の6.1%（年間7.9万人の不育症カップルが生じている）存在し、「うつ」が大きな問題となっていることが明らかとなった。さらに染色体異常をもつカップルであっても十分に高い確率で生児を獲得することができることが判明した。また、抗リン脂質抗体の1つである抗PE抗体の陽性率が35.9%に認められ、抗PE抗体の意義、抗PE抗体が流産を引き起こす機序、ならびに抗PE抗体陽性例に対する治療成績につき調査する必要があることが判明した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

杉浦 真弓
名古屋市立大学大学院
医学研究科教授
杉 俊隆
東海大学産科婦人科学准教授
丸山 哲夫
慶応義塾大学産婦人科専任講師
田中 忠夫
東京慈恵会医科大学
産婦人科教授
竹下 俊行
日本医科大学産婦人科教授
山田 秀人
北海道大学大学院医学研究科准教授
小澤 伸晃
国立成育医療センター
周産期診療部医長
中塚 幹也
岡山大学大学院保健学研究科教授
木村 正
大阪大学器官制御外科学教授
藤井 知行
東京大学大学院医学系研究科准教授
下屋 浩一郎
川崎医科大学産婦人科学教授

山本 樹生
日本大学産婦人科学教授
藤井 俊策
弘前大学大学院医学研究科准教授
佐田 文宏
国立保健医療科学院
疫学部社会疫学室室長
古川 壽亮
名古屋市立大学
精神認知行動医学教室教授
康 東天
九州大学臨床検査医学教授
早川 智
日本大学医学部
病態病理学系微生物分野教授
一瀬 白帝
山形大学医学部分子病態学教授
柳原 格
大阪府立母子保健総合医療
センター研究所免疫部門部長
秦 健一郎
国立成育医療センター
周産期病態研究部部長
森本 兼曩
大阪大学医学部環境医学教授
勝山 博信
川崎医科大学公衆衛生学教授

A. 研究目的

少子化が叫ばれる中、子供を産みたいが流産や死産のため健児が得られないカップルがいる。これら不育症例に対してはこれまでその頻度も不明であり、また医療関係者も十分な知識がなかったため、患者は適切なスクリーニングや治療をうけることなく、再度流・死産し、最後には避妊をして妊娠を諦めてしまうケースも少なくなかった。そこで研究班では本邦における不育症の実態を明らかにすることを目的に組織され、不育症の頻度、不育症と関連するリスク因子、各リスク因子毎の治療成績、精神的なサポート体制につき検討した。

B. 研究方法

流産研究というバイアスのない一般市民を対象したアンケート調査を行ない流産の頻度を検討した。また、厚労省研究班員により前方視的に新規症例を登録し、不育症と関連するリスク要因の抽出と各種治療法による生児獲得率を明確にするデータベースを作製した。

研究開始にあたっては参加施設毎に倫理委員会の承諾を得、その上で各患者に研究の概要を説明し、十分な理解のもと同意を得た。

C. 研究結果（平成20年度）

(1) 本邦における不育症患者の頻度調査

(担当 杉浦真弓)

一般市民を対象とした調査で、女性は503名、うち妊娠歴ありが458名であった。1回でも流産歴のある女性は妊娠歴のある女性の41.5%、2回以上の流産歴のある女性は6.1%、3回以上の流産歴のある女性は1.5%であった。この結果は年間110万人の出生数、15%の流産率から考えて、年間7.9万人の不育症カップルが生じていることを示しており、早急に不育症に対する治療法を確立する必要があることが再認識された。また、不育症に対して医療関係者ならびに不育症患者に正しい知識を共有してもらい、治療を積極的にうけてもらうためにポスターを作製した。

(2) 不育症例のデータベース構築

(担当 杉俊隆、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、藤井知行、下屋浩一郎、山本樹生、藤井俊策、齋藤滋)

本邦における不育症例のデータベースが十分でないため厚労省研究員により前方視的に549組の新規症例を登録し、リスク因子の抽出と各種治療法による生児獲得率を明らかにしようとした。本年度は1年目であるため治療成績は十分ではないがリスク因子については明らかとなった。

染色体異常10.7%、子宮形態異常4.8%、抗リン脂質抗体(β_2 GPI抗体、抗CLIIgG、抗CLIIgM、ループスアンチコアグラント)陽性11.0%、凝固因子異常としてXII因子欠乏症18.0%、プロテインS欠乏症7.0%、甲状腺機能異常4.3%、抗PE抗体I gG陽性19.7%、抗PE I gM抗体陽性22.0%、抗PE I gG抗体もしくはI gM抗体陽性35.6%、原因不明が35.1%であった。

今後さらに症例を追加して1000名規模のデータベースをつくとともに、次年度には各リスク毎の治療成績(生児獲得率)に

(3) 染色体異常を有する不育症例のその後の妊娠予後調査

(担当 杉浦真弓、杉俊隆、丸山哲夫、田中忠夫、藤井知行、小澤伸晃、竹下俊行、齋藤滋)

不育症例のカップルで夫もしくは本人に染色体異常があった場合、患者は結果を絶望的に受け止め、妊娠を諦めてしまうことも稀ではない。これは染色体異常を有する不育症例で、染色体異常と診断されてからの生児獲得率が知られていなかったためである。このため医療関係者もはっきりとその後の妊娠予後を患者に伝えることができなかった。そのため、厚労研究班により染色体異常の不育症例の次回妊娠帰結を後方視的に調査した。その結果、相互転座、Robertson転座、Low-frequency mosaicismにおいても十分に高い確率で生児を獲得できることが判明した。相互転座、Robertson転座の際の理論上の流産率は50%、66.7%となるが、今回の生児獲得率は理論値を上まわる生児獲得率が得られている。海外の報告でも同様なことが報告されており胚や配偶子形成の段階で異常胚は発育が停止するか、患者が気づかな極初期の流産が起こっているのかもしれない。これらの成績は着床前診断(PGD)による成功率を上まわっているため、染色体異常を有する不育症例に自然妊娠を勧める根拠にもなる。

表1 染色体異常を有する不育症例の次回妊娠婦結

染色体異常	生児獲得率
相互転座	29/46 (63.0%)
Robertson 転座	3/5 (60.0%)
Low-frequency mosaicism	9/17 (52.9%)

(4) 子宮奇型をもつ不育症例の妊娠予後
(担当 杉浦真弓)

子宮奇型は正常分娩歴のある婦人より、不育症例において高頻度に認められるが、頻度が低いいためその後の生児獲得率を正常子宮の不育症例と比較した研究はない。そこで名古屋市大を受診した 1676 名の不育症例に子宮卵管造影を行ない子宮奇型の頻度を調査したところ、子宮奇型(中隔子宮・重複子宮・双角子宮・単角子宮など。弓状子宮は含めず。)は 54/1676(3.2%)に認められた。子宮奇型を有する不育症例と正常子宮の不育症例の生児獲得率を比較すると、子宮奇型例で低値傾向を認めたが、有意な差ではなかった。しかし、流産絨毛の染色体異常率は子宮奇型例で有意に低率であった(表2)。子宮奇型例では、胎児に染色体異常がなくとも流産する率が高いこと、すなわち先天性子宮奇型は不育症において悪影響があることが明らかとなった。また子宮内腔に突出する長さ(D)/残存する子宮腔の高さ(C)比が大きければ生児獲得率が低いことが明らかとなった。そのため班員により子宮奇型例に対する子宮形成手術の有効性につき前方視的に検討することにした。

表2 子宮奇型不育症と正常子宮不育症の妊娠予後

	子宮奇型例	正常子宮例	
生児獲得率	25/42(59.5%)	1096/1528(71.7%)	P=0.084
流産絨毛の染色体異常率	2/13(15.4%)	134/233(57.5%)	P=0.006

(5) 不育症例における精神的ストレスと対策
(担当：杉浦真弓、古川壽亮、丸山哲夫、中塚幹也、下屋浩一郎、森本兼囊、勝山博信)

流産や死産後に患者は強い精神的ストレスを受けるが、これまで本邦における対策は大きく遅れている状況にある。そこで班員により K6、SCL-90R などのスコアを用いて不育症例の精神状態を調査したところ流産後はうつ症状が強く、女性の方が男性より強いうつ症状があることが判った。

これまでの研究で抑うつ強い患者は次回妊娠でも流産を繰り返しやすいことが判っているため、早急にうつを改善する方策が必要ことが判明した。現在、名古屋市大では不育症スクリーニングで原因不明の不育症例を対象に精神状態ならびに不育原因精査を行ない、結果説明を受けることが Tender loving care となっていることを調査し、これによっても改善しない抑うつ患者に対して流産特異的認知行動療法を行ない抑うつが改善し出産成功率に寄与できるかを RTC により証明する研究を開始した。

(6) 抗 PE 抗体の意義についての研究

(担当 杉俊隆、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、藤井知行、下屋浩一郎、山本樹生、藤井俊策、齋藤滋)

今回の調査で抗 PE 抗体(IgM もしくは IgG)陽性者が 35.9%にも認められた。抗 PE 抗体は現在のところ抗リン脂質抗体症候群の診断基準に含まれていないが、血栓症のリスク因子として知られている。杉らの基礎的データによると抗 PE 抗体陽性者の 60%の症例で抗体はキニノーゲンのドメイン 3(LDC27)を認識するのみならず XII 因子も認識することが明らかになった。また、山田らにより抗 PEIgG 抗体陽性例は妊娠高血圧症候群の危険因子であることも明らかになった。

(7) 凝固因子異常と不育症

(担当 杉俊隆、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、藤井知行、下屋浩一郎、山本樹生、藤井俊策、齋藤滋、杉浦真弓、一瀬白帝、康東天)

今回の調査で XII 因子活性欠乏症(60%未満 18.0%、50%未満 6.5%)プロテイン S 欠乏症(60%未満 7.0%)が比較的高頻度で認められたため、これらの症例にヘパリン、アスピリン療法を行ない生児獲得率が上昇するかを班員で検討することにした。また XII 因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症例では遺伝子解析を行なうことにした。プロテイン Z 低下は血栓症のリスク因子であるが、妊娠中のプロテイン Z 値の推移は知られていなかった。班員の一瀬、杉浦らのデータによると妊娠時にはプロテイン Z 値が上昇する。一方、不育症ではプロテイン Z 低下例も認められている。今後、これらプロテイン Z 値低下例の特徴等を明らかにしていく予定である。

(8) 基礎的研究における遺伝要因、エピジェネティック要因、環境要因、免疫環境と不育症の関連性(担当 杉浦真弓、杉俊隆、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村正、藤井知行、下屋浩一郎、山本樹生、藤井俊策、佐田文宏、古川壽亮、康東天、早川智、一瀬白帝、柳原格、秦健一郎)

DNAメチル化をはじめとするエピジェネティックなゲノム機能制御は哺乳類の発生と生存に必須の機構である。とくにゲノムインプリンティング異常症には胎盤形成異常が認められ流産が生じることも考えられる。秦、杉浦らは流産絨毛を用いたインプリンティング遺伝子のメチル化異常につき研究を開始し、すでに10例の解析を終えている。

佐田、山田らは不育症例の遺伝要因(炎症性サイトカインであるIL-1A、IL-1B、IL-6の遺伝子多型)と生活環境因子を調査し以下の結果を得ている。不安ストレスの尺度として状態-特性不安(STAI)を用い、不安に対する尺度(A-State)、個人内特性を示す特性尺度(A-Trait)を不育症と対照群で比較したが有意な差はなかった。また炎症性サイトカインのSNPにおいても差がなかった。しかし、不育症例では睡眠時間6時間未満が少なく、身体負担がほとんどないが多く、喫煙率も低く、不育症例では生活習慣を整えて次回妊娠に備えようとする姿勢がうかがわれた。

免疫環境と流産では、齋藤、中島らは流産例では絨毛外トロホプラストを攻撃しアポトーシスに陥らせていることを初めて証明した。

また、藤井知行らは β 2GPI依存性抗CL抗体が絨毛外トロホプラストの表面のCD1d分子と間接的に結合しIL-12を産生させTH1型免疫を誘導するという新しい流産機序を明らかにした。山本らは β 2GPI依存性抗CL抗体がトロホプラストからの血管新生因子であるPlGFの産生を抑制することを報告し、藤井俊策らは着床不全と抗リン脂質抗体との関連性を明らかにした。

D. 考察・E. 結論

初年度ではあるが、本邦における不育症の頻度が明らかになり、500名を超える不育症の新規症例が登録された。次年度も同様の事業を行なうことで更に500症例の新規症例の登録を行ないたいと考えている。

この間に症例が蓄積し、種々のリスク因子毎の治療成績も明らかになっていくと思われる。

不育症に対するストレス評価は始まったばかりであるが、今後は精神科の医師や臨床心理士などの協力を得て進めていく必要があることが再認識された。他科との協調とコメディカルをも含めたサポート体制をつくっていくことが是非とも必要である。

一方、染色体異常を有する不育症例での次回妊娠帰結が良好であったことは朗報である。これらの情報は患者を勇気づけるものであり、全国の産婦人科医や不育症患者に知っていただきたい貴重な結果である。これらの情報をぜひとも患者に知らせるためにポスターやインターネット上で公開したいと考えている。

未解決な要因として、中隔子宮における手術療法の有効性について班員による症例の集積を始め、すでに55例が登録されており次年度以降で手術例、非手術例の生児獲得率が明らかになる予定である。

E. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito S., Nakashima A., Myojo-Higuma S., Shiozaki A.: The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 77(1): 14-22, 2008.
- 2) Lin Y., Zhong Y., Shen W., Chen Y., Shi J., Di J., Zeng S., Saito S.: TSLP-induced placental DC activation and IL-10+ NK cell expansion: Comparative study based on BALB/cx C57BL/6 and NOD/SCID X C57 BL/6 pregnant models. *Clin. Immunol.* 126: 104-117, 2008.
- 3) Nakashima A., Shiozaki A., Myojo S., Ito M., Tatematsu M., Sakai M., Takamori Y., Ogawa K., Nagata K., Saito S.: Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion. *Am. J. Pathol.* 173(3): 653-664, 2008.

- 4) 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.* in press.
- 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.* in press.
- 6) Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y., Kitaori T., Kumagai K., Suzuki S. : Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil. Steril.* in press.
- 7) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takehita T., Saito S. : Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J. Hum. Genet.* 53 (7) :622-628, 2008.
- 8) Maruyama T., Yoshimura Y. : Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocrine Journal.* 55 (5) :795-810, 2008.
- 9) Nagashima T., Maruyama T., Uchida H., Kajitani T., Arase T., Ono M., Oda H., Kagami M., Masuda H., Nishikawa S., Asada H., Yoshimura Y. : Activation of SRC kinase and phosphorylation of STAT5 are required for decidual transformation of human endometrial stromal cells. *Endocrinology.* 149 (3) :1227-1234, 2008.
- 10) Maruyama T., Yoshimura Y., Masuda H., Okano. J.H., Matsuzaki Y. : In vivo Imaging in Humanized Mice. *Current Topics In Microbiology and Immunology. Humanized Mice.* 179-196, 2008.
- 11) Ohta K., Maruyama T., Uchida H., Ono M., Nagashima T., Arase T., Kajitani T., Oda H., Morita M., Yoshimura Y. : Glycodelin blocks progression to S phase and inhibits cell growth: a possible progesterone-induced regulator for endometrial epithelial cell growth. *Molecular Human Reproduction.* 14 (1) :17-22, 2008.
- 12) Hao L., Noguchi S., Kamada Y., Sasaki A., Adachi M., Shimizu K., Hiramatsua Y., Nakatsuka M. : Adverse Effects of Advanced Glycation End Products on Embryonal Development. *Acta Medica Okayama.* 62 (2) :93-99, 2008.
- 13) Emi Y., Adachi M., Sasaki A., Nakamura Y., Nakatsuka M. : Increased arterial stiffness in female-to-male transsexuals treated with androgen. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 34 (5) :890-897, 2008.
- 14) Ueda N., Kushi N., Nakatsuka M., Ogawa T., Nakanishi Y., Shishido K., Awaya T. : Study of Views on Posthumous Reproduction, Focusing on its Relation with Views on Family and Religion in Modern Japan. *Acta Medica Okayama* 62 (5) :285-296, 2008.
- 15) Goto Y., Nakatsuka M., Okuda H. : Effects of aging on heart rate variability and its relationship to psychosomatic complaints in women. *Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research.* 45 (6) :1-9, 2008.
- 16) Hasegawa M., Toda M., Morimoto K. : Changes in salivary physiological stress markers associated with winning and losing. *Biomed. Res.* 29:43-46, 2008.
- 17) Li Q., Morimoto K., Kobayashi M., Inagaki H., Katsumata M., Hirata Y., Hirata K., Suzuki H., Li YJ., Wakayama Y., Kawada T., Park BJ., Ohira T., Matsui N., Kagawa T., Miyazaki Y., Krensky AM. : Visiting a forest, but not a city, increases human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 21:117-127, 2008.

- 18) Li Q., Morimoto K., Kobayashi M., Inagaki H., Katsumata M., Hirata Y., Hirata K., Shimizu T., Li Y.J., Wakayama Y., Kawada T., Ohira T., Takayama N., Kagawa T., Miyazaki Y.: A forest bathing trip increases human natural killer activity and expression of anti-cancer proteins in female subjects. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 22:45-55, 2008.
- 19) Lu Y., Morimoto K.: Exposure level to cigarette tar or nicotine is associated with leukocyte DNA damage in male Japanese smokers. *Mutagenesis.* in press.
- 20) Miura Y., Ishibashi T., Tatsukawa T., Maeda M., Murakami S., Nishimura Y., Kumagai N., Hayashi H., Ying C., Hyodo F., Kojima S., Fujii M., Morimoto K., Otsuki T.: Lifestyle and T-helper 1 and 2 related cytokines in healthy volunteers. *Kawasaki. Med. J.* in press.
- 21) Suda M., Morimoto K., Obata A., Koizumi H., Maki A.: Emotional responses to music: toward scientific perspectives on music therapy. *Neuroreport.* 19:75-78, 2008.
- 22) Suda M., Morimoto K., Obata A., Koizumi H., Maki A.: Cortical responses to Mozart's sonata enhance spatial reasoning ability. *Neurol. Res.* in press.
- 23) Takahashi K., Otsuki T., Mase A., Kawado T., Kotani M., Ami K., Matsushima H., Nishimura Y., Miura Y., Murakami S., Maeda M., Hayashi H., Kumagai N., Shirahama T., Yoshimatsu M., Morimoto K.: Negatively-charged air conditions and responses of the human psycho-neuro-endocrino-immune network. *Environ. Int.* 34:765-772, 2008.
- 24) Toda M., Makino H., Kobayashi H., Morimoto K.: Health benefits for women staying with their husbands during a long-term trip to a hot springs spa. *Arch. Environ. Occup. Health.* 63:37-40, 2008.
- 25) Toda M., Morimoto K.: Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. *Arch. Oral. Biol.* 53:964-968, 2008.
- 26) Weng H., Lu Y., Weng Z., Morimoto K.: Differential DNA damage induced by H₂O₂ and bleomycin in subpopulations of human white blood cells. *Mutat. Res.* 652:46-53, 2008.
- 27) Weng Z., Lu Y., Weng H., Morimoto K.: Effects of the XRCCI gene-environment interactions on DNA damage in healthy Japanese workers. *Environ. Mol. Mutagen.* in press.
- 28) Katsuyama H., Tomita M., Hidaka K., Fushimi S., Okuyama T., Watanabe Y., Tamechika Y., Otuski T., Saijoh K., Sunami S.: Association between serotonin transporter gene polymorphisms and depressed mood caused by job stress in Japanese workers. *International Journal of Molecular Medicine.* 21:499-505, 2008.
- 29) Matsubayashi H., Sugi T., Uchida N., Suzuki T., Izumi S-I., Mikami M.: Decreased factor XII activity is associated with recurrent IVF-ET failure. *Am. J. Reprod. Immunol.* 59:316-322, 2008.
- 30) Inomo A., Sugi T., Fujita Y., Matsubayashi H., Izumi S-I., Mikami M.: The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thromb. Haemost.* 99:316-323, 2008.
- 31) Sugi T.: Autoantibody associated disruption of kallikrein-kinin system in patients with recurrent pregnancy losses. *J. J. Obstet. Gynecol. Neonat. Hematol.* in press.

- 32) Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H., Takeshita T.: Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. Arch. Gynecol. Obstet. in press.
- 33) Akira S., Mine K., Kuwabara Y., Takeshita T.: Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. Med. Sci. Monit. 15(1):CR1-4, 2009.
- 34) Akira S., Negishi Y., Abe T., Ichikawa M., Takeshita T.: Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 34(5):885-889, 2008.
- 35) Oya A., Oikawa T., Nakai A., Takeshita T., Hanawa T.: Clinical efficacy of Kampo medicine (Japanese traditional herbal medicine) in the treatment of primary dysmenorrhea. J. Obstet. Gynaecol. Res. 34(5):898-908, 2008.
- 36) Oya A., Nakai A., Miyake H., Kawabata I., Takeshita T.: Risk factors for peripartum blood transfusion in women with placenta previa: a retrospective analysis. J. Nippon. Med. Sch. 75(3):146-151, 2008.
- 37) Yagi S., Oda-Sato E., Uehara I., Asano Y., Nakajima W., Takeshita T., Tanaka N.: 5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis. Cancer. Invest. 26(7):680-688, 2008.
- 38) Miyake H., Nakai A., Takeshita T.: Fetal heart rate monitoring as a predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester. J. Nippon. Med. Sch. 75(2):106-110, 2008.
- 39) Chihara H., Kawase R., Otsubo Y., Hiraizumi Y., Takeshita T.: Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study. J. Nippon. Med. Sch. 75(1):15-22, 2008.
- 40) Ishikawa A., Kudo M., Nakazawa N., Onda M., Ishiwata T., Takeshita T., Naito Z.: Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones. Int. J. Oncol. 32(3):565-574, 2008.
- 41) Kamoi S., Ohaki Y., Mori O., Kurose K., Fukunaga M., Takeshita T.: Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients. Int. J. Gynecol. Cancer. 18(6):1305-1314, 2008.
- 42) Hiraizumi Y., Nishimura I., Ishii H., Tanaka N., Takeshita T., Sakuma Y., Kato M.: Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca²⁺-Activated K⁺ (BK) currents and express BK channel mRNAs. J. Physiol. Sci. 58(1):21-29, 2008.
- 43) Kawaguchi R., Shimokawa T., Umehara N., Nunomura S., Tanaka T., Ra C.: Priming of peripheral monocytes with prolactin sensitizes IFN gamma-mediated indolamine 2,3 dioxygenase expression without affecting IFN-gamma signaling. J. Reprod. Immunol. 77(2):117-125, 2008.
- 44) Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.: Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. Fertil. Steril. 90(4):1301-1304, 2008.

- 45) Yamada T., Matsuda T., Kudo M., Yamada T., Moriwaki M., Nishi S., Ebina Y., Yamada H., Kato H., Ito T., Wake N., Sakuragi N., Minakami H.: Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 34(1):121-124, 2008.
- 46) Morikawa M., Yamada T., Yamada T., Cho K., Yamada H., Sakuragi N., Minakami H.: Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J. Perinat. Med.* 36(5):419-424, 2008.
- 47) Morikawa M., Sago H., Yamada T., Hayashi S., Yamada T., Cho K., Yamada H., Kitagawa M., Minakami H.: Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report. *Prenat. Diagn.* 28(11):1072-1074, 2008.
- 48) Yamada H., 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.* in press.
- 49) Nishikawa A., Yamada H., Yamamoto T., Mizue Y., Akashi Y., Hayashi T., Nihei T., Nishiwaki M., Nishihira J.: A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* in press.
- 50) Sata F., Toya S., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Yamazaki A., Minakami H., Kishi R.: Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol. Hum. Reprod.* 15(2):121-130, 2009.
- 51) Tskitishvili E., Komoto Y., Kinugasa Y., Kanagawa T., Song M., Mimura K., Tomimatsu T., Kimura T., Shimoya K.: The human tumor-associated antigen RCAS1 in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 77:100-108, 2008.
- 52) Khan M. A. H., Ogita K., Ferro V. A., Kumasawa K., Tsutsui T., Kimura T.: Immunisation with a plasmid DNA vaccine encoding gonadotrophin releasing hormone (GnRH-1) and T-helper epitopes in saline suppresses rodent fertility. *Vaccine.* 26:1365-1374, 2008.
- 53) Yuzawa E., Fujii S., et al.: Retinoic acid-inducible gene-I is induced by interferon-gamma and regulates CXCL11 expression in HeLa cells. *Life. Sci.* 82:670-675, 2008.
- 54) Fujii S.: Biomarkers for embryo quality. *J. Mamm. Ova. Res.* 25:1, 2008.
- 55) Wu R., Fujii S., et al.: Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 22:527-535, 2007.
- 56) Fukuhara R., Fujii S., et al.: Erythrocytes counteract the negative effects of female ageing on mouse preimplantation embryo development and blastocyst formation. *Hum. Reprod.* 23:2080-2085, 2008.
- 57) Yamamoto T., Murase T., Kuno S., Ichikawa G., Chishima F.: Leukocyte subpopulation in ascites of women with preeclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 60(4):318-324, 2008.
- 58) Hayashi Y., Yoshida M., Yamato M., Ide T., Wu Z., Ochi-Shindou M., Kanki T., Kang D., Sunagawa K., Tsutsui H., Nakanishi H.: Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J. Neurosci.* 28:8624-8634, 2008.

- 59) Hojo S., Tsukimori K., Kinukawa N., Hattori S., Kang D., Hamasaki N., Wake N. : Decreased maternal protein S activity is associated with fetal growth restriction. *Thromb. Res.* 123: 55-59, 2008.
- 60) Ishimura M., Saito M., Ohga S., Hoshina T., Baba H., Urata M., Kira R., Takada H., Kusuhara K., Kang D., Hara T. : Fulminant sepsis/ meningitis due to *Haemophilus influenzae* in a protein C deficient heterozygote treated with activated protein C therapy. *Eur. J. Pediatr.* in press.
- 61) Ohga S., Ideguchi H., Kato J., Ishimura M., Takada H., Harada N., Kawanaka H., Hattori Y., Kang D., Hamasaki N., Hara T. : Thromboembolic complications in splenectomized patients with dominantly inherited beta- thalassemia. *Acta. Haematol.* 120:31-35, 2008.
Urata M., Koga-Wada Y., Kayamori Y.,
- 62) Kang D. : Platelet contamination causes large variation as well as overestimation of mitochondrial DNA content of peripheral blood mononuclear cells. *Ann. Clin. Biochem.* 45:513-514, 2008.
Souri M., Iwata H., Zhang WG., Ichinose A. : Unique secretion mode of human Protein Z: Its Gla domain is responsible for inefficient, Vitamin K-dependent and warfarin-sensitive secretion. *Blood.* 2009, Feb. 2. 電子版
Hamaguchi M., Hamada D., Suzuki KN.,
- 64) Sakata I., Yanagihara I. : Molecular basis of actin reorganization promoted by binding of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* EspB to α -catenin. *FEBS. J.* 275:6260-6267, 2008.
Hamada D., Tsumoto K., Sawara N.,
- 65) Tanaka N., Nakahira K., Shiraki K., Yanagihara I. : Effect of an amyloidogenic sequence attached to yellow fluorescent protein. *Proteins.* 72:811-821, 2008.
- 66) Kuramochi-Miyagawa S., Watanabe T., Gotoh K., Totoki Y., Toyoda A., Ikawa M., Asada N., Kojima K., Yamaguchi Y., Ijiri TW., Hata K., Li E., Matsuda Y., Kimura T., Okabe M., Sakaki Y., Sasaki H., Nakano T. : DNA methylation of retrotransposon genes is regulated by Piwi family members MILI and MIWI2 in murine fetal testes. *Genes. Dev.* 22:908-917, 2008.
- 67) Hu YG., Hirasawa R., Hu JL., Hata K., Li CL., Jin Y., Chen T., Li E., Rigolet M., Viegas-Pequignot E., Sasaki H., Xu GL. : Regulation of DNA methylation activity through Dnmt3L promoter methylation by Dnmt3 enzymes in embryonic development. *Hum. Mol. Genet.* 17:2654-2664, 2008.
- 68) Kobayashi H., Yamada K., Morita S., Hiura H., Fukuda A., Kagami M., Ogata T., Hata K., Sotomaru Y., Kono T. : Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2. *Genomics.* in press.
- 69) Shibata K., Tanaka T., Shimizu K., Hayakawa S., Kuroda K. : Immunofluorescence imaging of the influenza virus M1 protein is dependent on the fixation method. *J. Virol. Method.* in press.
- 70) Chen J., Nakano Y., Ietzugu T., Ogawa S., Funayama T., Watanabe N., Noda Y., Furukawa T.A. : Group cognitive behavior for Japanese patients with social anxiety disorder: preliminary outcomes and their predictors. *BMC. Psychiatry.* 7:69, 2007.
- 71) Noda Y., Nakano Y., Lee K., Ogawa S., Kinoshita Y., Funayama T., Watanabe N., Chen J., Noguchi Y., Kataoka M., Suzuki M., Furukawa T.A. : Sensitization of catastrophic cognition in cognitive-behavioral therapy for panic disorder. *BMC. Psychiatry.* 7:70, 2007.
- 72) Fujita A., Azuma H., Kitamura T., Takahashi K., Furukawa T.A. : Adequacy of continuation and maintenance treatments for major depression in Japan. *J. Psychopharmacol.* 22:153-156, 2008.

- 73) Furukawa T.A., Fujita A., Harai H., Yoshimura R., Kitamura T., Takanishi K.: Definitions of recovery and outcomes of major depression: results from a 10-year follow-up. Acta. Psychiatr. Scand. 117: 35-40, 2008.
- 74) Nakano Y., Lee K., Noda Y., Ogawa S., Kinoshita Y., Funayama T., Watanabe N., Chen J., Noguchi Y., Furukawa T.A.: Cognitive-behavior therapy for Japanese patients with panic disorder: Acute phase and one-year follow-up results. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 62:313-321, 2008.
- 75) Furukawa T.A., Chen J., Watanabe N., Nakano Y., Ietsugu T., Ogawa S., Funayama T., Noda Y.: Videotaped experiments to drop safety behaviors and self-focused attention for patients with social anxiety disorder: Do they change subjective and objective evaluations of anxiety and performance?. J. Behav. Ther. & Exp. Psychiat. in press.
- 76) 齋藤滋: 特集 生殖医療の現状と問題. 不育症の原因と治療. 日本医師会雑誌. 137:39-43, 2008.
- 77) 齋藤滋: 生殖医療 日本生殖免疫学会. 産婦人科の実際. 57(1):1071-1075, 2008.
- 78) 塩崎有宏, 酒井正利, 齋藤滋: II. 産科 (周産期) § 10. 妊娠 1. 妊娠の生理. 「産婦人科学テキスト」倉智博久・吉村泰典編集. 380-420. 中外医学社. 東京, 2008.
- 79) 塩崎有宏, 齋藤滋: 甲状腺疾患合併妊娠. 日本産科婦人科学会雑誌. 60: 41-45, 2008.
- 80) 塩崎有宏, 齋藤滋: 自己免疫疾患・膠原病合併妊娠. 日本産科婦人科学会雑誌. 60: 45-49, 2008.
- 81) 中島彰俊, 伊藤実香, 齋藤滋: 妊婦の免疫学. 臨床婦人科産科. 62(6):807-811, 2008.
- 82) 長谷川徹, 齋藤滋: I 病態と疾患 産科救急 流産・絨毛性疾患. 救急医学. 32(9):995-999, 2008.
- 83) 島友子, 齋藤滋: 第3章 臓器特異的な樹状細胞 4. 生殖器における樹状細胞サブセット機能. 「実験医学増刊」140-145, 2008.
- 84) 杉浦真弓: 特集 生殖医療の現状と問題 着床前診断・出生前診断の現状. 日本医師会雑誌. 137:49-52, 2008
- 85) 杉浦真弓, 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生児獲得率に関する多施設共同研究. 日本生殖医学会雑誌. (1881-0098)53 巻4号. Page281 (2008. 10).
- 86) 丸山哲夫, 吉村泰典: E. 婦人科疾患の診断・治療・管理 3. 内分泌疾患多嚢胞性卵巣症候群. 日本産科婦人科学会雑誌. 60(11):477-484, 2008.
- 87) 丸山哲夫, 小野政徳, 吉村泰典: ハイポキシア生物学- 酸素代謝からみる生命現象の方程式. 胎盤形成と酸素分圧. 医学のあゆみ. 225(13):1323-1326, 2008.
- 88) 丸山哲夫, 小田英之, 西川明花, 各務真紀, 内田浩, 吉村泰典: 特集 思春期の諸問題 1. 排卵障害. 産科と婦人科. 75(5):529-536, 2008.
- 89) 内田浩, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 小田英之, 西川明花, 丸山哲夫, 吉村泰典: 月経異常を伴う内分泌疾患. 産婦人科治療別冊. 96(2):163-168, 2008.
- 90) 丸山哲夫, 西川明花, 小田英之, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 内田浩, 吉村泰典: I. 生殖内分泌・不妊 2. 無月経. 産科と婦人科増刊号. 75: 8-14, 2008.
- 91) 丸山哲夫, 長島隆, 梶谷宇, 内田浩, 吉村泰典: 子宮内膜脱落膜化の機序の解明-チロシンキナーゼ SRC の役割と意義-産婦人科の実際. 57(2): 193-198, 2008.

- 92) 品川克至, 中塚幹也, 谷本光音:不妊について.特定非営利活動法人全国骨髄バンク推進連絡協議会冊子編集委員会.全国協議会ニュース臨時増刊号「改訂版」白血病と言われたら一発症間もない患者さんとご家族のために一 疾患・治療編.特定非営利活動法人全国骨髄バンク推進連絡協議会.東京.147-155,2008.
- 93) 中塚幹也:IV.感染症の検体検査4.生殖器感染症.大学検査科学専攻微生物学教員懇談会編.メディカルサイエンス 微生物物検査学.近代出版.東京.293-298,2008.
- 94) 中塚幹也:IV.思春期・更年期・その他
7.性同一性障害「産科と婦人科」編集委員会.産婦人科ホルモン療法マニュアル 診断と治療社.東京.234-240,2008.
- 95) 中塚幹也:卵巣凍結保存の境界線.篠原 駿一郎,石橋孝明.よく生き、よく死ぬ、 ための生命倫理学.ナカニシヤ出版. 京都.印刷中
- 96) 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・死産後の環境と不育症女性の心理.岡山県母性衛生.25印刷中.
- 97) 大谷友夏,因來実里,秦久美子,佐藤久 恵,永井真寿美, 中塚幹也:流産・死産の グリーフケア:母親と医療スタッフの捉え 方.日本不妊カウンセリング学会誌. 7(1):57-58,2008.
- 98) 江見弥生,藤原順子,相澤亜紀, 中塚幹 也:生殖医療を専門としたカウンセリング に対する認知度と要望.日本不妊カウ ンセリング学会誌.7(1):68-69,2008.
- 99) 川上舞子,藤井友紀,田上志保,溝口祥 代,吉田真奈美,山下真由, 中塚幹也:凝 固障害を伴う不育症患者へのヘパリン注射 に対する希望調査.岡山県母性衛 生.24(1):42-43,2008.
- 100) 後藤由佳,山中祥栄,莎如拉, 中塚幹也, 奥田博之:自律神経機能と卵巣機能との 関連一心拍変動解析を用いて一.岡山県 母性衛生.24(1):48-49,2008.
- 101) 江見弥生,中間みちよ,藤原順子,秦久 美子,佐藤久恵,江國一二美, 中塚幹也: 不妊症・不育症治療におけるカウンセリ ングへの認知度と要望.岡山県母性衛生. 24(1):61-62,2008.
- 102) 因來実里, 中塚幹也, 秦久美子, 佐藤久 恵,大谷友夏,永井真寿美,佐々木真美, 松井たみこ:死産後のグリーフケアの有 用性.岡山県母性衛生.24(1):69-70, 2008.
- 103) 勝山博信:労働の場におけるストレスと ストレス関連遺伝子多型の健康に及ぼ す影響.産業医学ジャーナル.31:53-58, 2008.
- 104) 杉俊隆:特集 周産期診療プラクティ ス、不育症とその対策.産婦人科治療. 第96巻増刊号.550-554,2008.
- 105) 杉俊隆:不育症.産科と婦人科.第75巻増 刊号.41-46,2008.
- 106) 杉俊隆:不育症学級.全65ページ.金原出 版.東京.2008.
- 107) 根岸靖幸,稲垣真一郎,熊谷善博, 竹下 俊行,高橋秀実:樹状細胞 樹状細胞サブ セットとその機能 妊娠マウスにおける 樹状細胞の解析.日本免疫学会総会・ 学術集会記録(0919-1984)38巻. Page205(2008.11).
- 108) 稲川智子,阿部崇,峯克也,桑原慶充, 里見操緒,富山僚子,明楽重夫, 竹下俊 行:弓状子宮は不育症の原因になりうる か?.日本生殖医学会雑誌(1881-0098)53 巻4号. Page282(2008.10).
- 109) 古田祐,白銀透,涌井之雄, 山田秀人, 酒井慶一郎:双胎妊娠管理中に発症した 全身性エリテマトーデス.北海道産科婦 人科学会会誌.52(1):28-30,2008.
- 110) 山田秀人:ITP と妊娠中の問題点.「血栓 止血の臨床-研修医のために」日本血栓 止血学会誌.19(2):202-205,2008.
- 111) 山田秀人,西川鑑,山本智宏,水江由 佳,西平順:妊婦の感染一胎児への影響 と対策 トキソプラズマ.「今月の臨床 妊婦の感染症」臨床婦人科産科. 62(6):839-843,2008.
- 112) 山田秀人:TORCH症候群18.産科感染症 の管理と治療 D.産科疾患の診断・治 療・管理(研修コーナー)日本産科婦人 科学会雑誌.60(6):N132-136,2008.
- 113) 山田秀人:血小板異常と妊娠分娩一特発 性血小板減少性紫斑病,血小板無力症. 「周産期の出血」徹底攻略.周産期医学. 38(7):837-842,2008.
- 114) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス 感染症に対する免疫グロブリン療法.日 本産科婦人科学会雑誌.60(9):N288- 295,2008.

- 115) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. 産婦人科治療. 97(5):485-493, 2008.
- 116) 森川守, 山田俊, 山田秀人, 水上尚典:妊娠中の暫定的診断「妊娠蛋白尿」の病的意義. 腎と透析. 61:717-723, 2008.
- 117) 山田秀人:羊水過多・過少. 今日の治療指針 2008 版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 950-951, 2008.
- 118) 山田秀人:胎児医療の現状と将来一母子感染治療と予防における新たな試み, 周産期診療プラクティス. 産婦人科治療第 96 巻増刊号, 松浦三男編, 永井書店, 大阪, 459-466, 2008.
- 119) 山田秀人:妊娠, 授乳「各論 II 多臓器, 組織におけるホルモン相互作用」ホルモンの病態異常と臨床検査. 臨床検査 2008 年増刊号 52 巻 11 号, 藤枝憲二, 伊藤喜久編, 医学書院, 東京, 1351-1354, 2008.
- 120) 山田秀人:血液型不適合妊娠. 「各種病態で必要な検査(合併症妊娠に必要な母体の検査)」。周産期臨床検査のポイント産科編. 周産期医学第 38 巻増刊号, 周産期医学編集委員会編, 東京医学社, 東京, 240-243, 2008.
- 121) 山田俊, 山田秀人, 水上尚典:絨毛膜羊膜炎の診断. 切迫早産の診断と治療. 岩下光利監修, メジカルビュー社, 東京, 98-109, 2008.
- 122) 白銀透, 古田祐, 池田研, 涌井之雄, 酒井慶一郎, 山田秀人:胎児治療を行なった先天性パルボウイルス感染症の 1 例. 北海道産科婦人科学会会誌. 53(1):32-36, 2009.
- 123) 山本樹生:妊娠時の免疫系. 周産期医学. 38 号増刊号. 48-53, 2008.
- 124) 難波文彦, 柳原格他. 子宮内感染/炎症と抗アネキシン A2 IgM 抗体. 小児科. 49(7):989-994, 2008.
- 125) 柳原格, 下屋浩一郎: ワークショップ 5 「胎内炎症と流早産・新生児合併症」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 44(4):1032-1033, 2008.
- 126) 白石淳, 藤村正哲, 柳原格他. 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. 17:31-35, 2008.
- 127) 久須美真紀, 中林一彦, 秦健一郎:体外培養・長期培養の胚発生への影響:動物実験と臨床データから. J. Mammal. Ova. Res. 25, 221-230, 2008.
- 128) 秦健一郎:死産の動物モデル. 産科と婦人科. 75:419-425, 2008.
2. 学会発表
- 1) Saito S.: Luncheon seminar. Prevention of Preterm Birth and Treatment for Women in Preterm Labor. 15th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies. May 20-24, 2008. Nagoya. (Invited)
- 2) Nakashima A., Shiozaki A., Myojo S., Ito M., Tatematsu M., Saito S.: Decidual Natural Killer cell derived granulysin induces apoptosis of extravillous trophoblast in miscarriage. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 3) Tatematsu M., Nakashima A., Saito S.: Autophagy plays roles in the invasion of extravillous trophoblast into the maternal side in severe environments. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 4) Ito M., Nakashima A., Ina A., Okabe M., Yoneda S., Shiozaki A., Nikaido T., Saito S.: IL-17 in the pathogenesis of preterm labor. American Society for Reproductive Immunology-28th Annual Meeting. June 10-14, 2008. Chicago, USA.
- 5) Sugi T., Fujita Y.: aPE which recognize LDC27 are associated with factor XII deficiency in patients with recurrent pregnancy losses. American Society for Reproductive Immunology 28th Annual Meeting. June 10-14, 2008. Chicago, USA.
- 6) Kagami M., Maruyama T., Kozumi T., Arase T., Uchida H., Yoshimura Y.: Psychosocial stress and mental health status of Japanese couples with a history of repeated pregnancy loss. 64th ASRM 2008 Annual Meeting. November 8-12, 2008. San Francisco, USA.

- 7) Kamide T., Kawaguchi R., Tanaka T., et al.: The significance of anti-phospholipid antibodies (aPLs) on obstetrical complications: Analyses from the incidence of aPLs and the placental pathology. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 8) Dobashi M., Kawaguchi R., Tanaka T., et al.: Serum levels of anti-phospholipid antibodies are pathologically induced after the immunization with paternal lymphocytes in patients of recurrent spontaneous abortion; Incidence and therapeutic outcome. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 9) Umehara N., Kawaguchi R., Tanaka T., et al.: Possible mechanisms of IUGR caused by antiphospholipid antibodies: Analyses from our IUGR model mouse. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 10) Yamada H., Atsumi T., Kobashi G., Minakami H.: Antiphospholipid antibody and the risk of serious adverse pregnancy outcomes. The 21st European Congress of Perinatal Medicine. September 10-13, 2008. Istanbul, Turkey.
- 11) Ichikawa G., Yamamoto T., Aoki Y., Kuno S., Murase T., Chisima H.: Effects of anti β 2-GPI antibody positive sera on VEGF, PlGF, Endoglin and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line. American Society for Reproductive Immunology- 28th Annual Meeting. June 10-14, 2008. Chicago, USA.
- 12) Kang D., Fukuoh A.: Promoter-independent RNA synthesis activity of human mitochondrial RNA polymerase: its implication in biased RNA accumulation in mtDNA. The seventh European Meeting on Mitochondrial Pathology. June 11-14, 2008. Stockholm, Sweden. (Invited Speaker)
- 13) Nakamura J., Ibaragi Y., Tsumita C., Tanimura T., Kanki T., Kang D., Matsuura ET.: Effects of mitochondrial transcription factor A on aging in Drosophila. XX International Congress of Genetics. July 12-17, 2008. Berlin, Germany.
- 14) Hata K.: Characterization of DNA methylation in abnormal pregnancies. International symposium Decoding Epigenetic Code. December 15, 2008. Tokyo.
- 15) 中島彰俊, 塩崎有宏, 伊藤実香, 立松美樹子, 明星須晴, 齋藤滋: 流産症例において、Granulysin 陽性 NK 細胞は Extra-villous trophoblast (EVT) をアポトーシスに陥らせる. 第 16 回日本胎盤学会学術集会. 2008 年 11 月 13 日-14 日. 浜松.
- 16) 中島彰俊, 塩崎有宏, 明星須晴, 伊藤実香, 立松美樹子, 齋藤滋: 脱落膜 NK 細胞由来 Granulysin は絨毛外トロホプラストにアポトーシスを誘導し、流産誘導に関与する. 第 23 回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山.
- 17) 杉浦真弓, 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生児獲得率に関する多施設共同研究. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
- 18) 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- 多施設共同研究. 第 53 回日本人類遺伝学会. 2008 年 9 月 27 日-30 日. 横浜.

- 19) 大林伸太郎, 尾崎康彦, 杉俊隆, 熊谷恭子, 中西珠央, 杉浦真弓: 不育症患者における phosphatidylethanolamine (PE) 結合蛋白を認識する抗 PE 抗体の有用性の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 20) 熊谷恭子, 尾崎康彦, 杉俊隆, 大林伸太郎, 中西珠央, 杉浦真弓: 反復流産病態におけるカルパイン・カルパスタチン系の存在と意義及び phosphatidylethanolamine 結合蛋白を認識する抗 PE 抗体との関連. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 21) 大林伸太郎, 尾崎康彦, 杉俊隆, 熊谷恭子, 中西珠央, 杉浦真弓: 不育症患者における phosphatidylethanolamine (PE) 結合蛋白を認識する抗 PE 抗体の有用性の検討. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
- 22) 大林伸太郎, 尾崎康彦, 杉俊隆, 熊谷恭子, 中西珠央, 杉浦真弓: 不育症患者における phosphatidylethanolamine (PE) 結合蛋白を認識する抗 PE 抗体の有用性の検討. 第 23 回日本生殖免疫学会. 2008 年 12 月 6 日 -7 日. 富山.
- 23) 荒瀬透, 丸山哲夫, 内田浩, 梶谷宇, 西川明花, 小田英之, 各務真紀, 浅田弘法, 吉村泰典: 子宮内膜における P2RY14 を介した新たな粘膜防御機構. 第 23 回日本生殖免疫学会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山. [学会賞受賞]
- 24) 西川明花, 丸山哲夫, 小田英之, 各務真紀, 荒瀬透, 小野政徳, 長島隆, 内田浩, 吉村泰典: Chemical abortion の既往を有する反復流産患者の病院および妊娠転帰に関する検討. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
- 25) 各務真紀, 丸山哲夫, 西川明花, 小田英之, 小野政徳, 荒瀬透, 長島隆, 内田浩, 吉村泰典, 小泉智恵, 小澤伸晃: 不育症夫婦のストレスとメンタルヘルス; その実体と男女間の差について. 第 53 回日本生殖医学会. 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.

- 26) 内田浩, 丸山哲夫, 荒瀬透, 小野政徳, 各務真紀, 小田英之, 西川明花, 梶谷宇, 浅田弘法, 青木大輔, 吉村泰典: ヒト着床モデルにおける epithelial-to-mesenchymal transition-N-cadherin - の時期特異的機能関与一. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 27) 荒瀬透, 丸山哲夫, 内田浩, 梶谷宇, 小野政徳, 小田英之, 西川明花, 各務真紀, 浅田弘法, 青木大輔, 吉村泰典: ヒト雌性生殖器官における新しい感染防御システム-G 蛋白共役型受容体 P2Y14 とそのリガンド UDP-glucose-. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 28) 小田英之, 丸山哲夫, 西川明花, 各務真紀, 小野政徳, 荒瀬透, 内田浩, 青木大輔, 吉村泰典: クロミフェン抵抗性に関する諸因子の検討. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 29) 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・死産後の環境と不育症女性の心理」. 岡山県母性衛生学会. 2008 年 11 月.
- 30) 下屋浩一郎, 戸田雅裕, 森本兼曩: 妊娠中のストレスの推移に関する研究. 第 24 回日本ストレス学会, 2008 年 10 月 31 日-11 月 1 日.
- 31) 杉俊隆, 三上幹男: 不育症患者における Leu331-Met357 を認識する kininogen 依存性抗 PE 抗体と第 XII 因子活性との関係. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 32) 杉俊隆: 不育症の診断と治療 up-to-date. 第 443 回横浜産婦人科医会. 2008.
- 33) 杉俊隆: カリクレイン-キニン系と血栓、流産. 第 18 回日本産婦人科新生児血液学会 (シンポジウム) 第 18 回日本産婦人科・新生児血液学会. 2008 年 6 月 27 日-28 日. 福岡.
- 34) 杉俊隆: 不育症診療 up-to-date. 厚木市産婦人科医会. 特別講演. 2008.
- 35) 杉俊隆: キニノーゲンを認識する抗 PE 抗体と angiogenesis について. 第 23 回日本生殖免疫学会 (シンポジウム) 富山. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山.

- 36) 川口里恵, 田中忠夫他:Prolactin はプライミング作用により IFN- γ による単球 IDO の発現を増強し妊娠維持に関与する. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 37) 土橋麻美子, 川口里恵, 田中忠夫他:夫リンパ球免疫療法は抗リン脂質抗体の産生を誘導する. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 38) 上出泰山, 川口里恵, 田中忠夫他:産科合併症における抗リン脂質抗体および凝固因子異常の関与. 第 60 回日本産科婦人科学会. 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 39) 川口里恵:着床から妊娠維持におけるプロラクチンの役割 - IDO の発現増強を介して. 第 53 回日本生殖医学会 (シンポジウム). 2008 年 10 月 23 日-24 日. 神戸.
- 40) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (クリニカルカンファレンス). 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
- 41) 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫, 水上尚典:免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究の結果. 第 4 回免疫グロブリン胎児医療研究会. 2008 年 4 月 14 日. 横浜.
- 42) 山田秀人:先天性ウイルス・トキソプラズマ感染症に対する新たな出生前医療. 第 30 回和歌山周産期医学研究会 (特別講演). 2008 年 9 月 6 日. 和歌山.
- 43) 山田秀人, 渥美達也, 小橋元, 太田智佳子, 敦賀律子, 平山恵美, 太田薫里, 小池隆夫, 水上尚典:抗リン脂質抗体の妊婦スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第 29 回日本妊娠高血圧学会学術集会「妊娠高血圧症候群の病態に迫る」(シンポジウム). 2008 年 10 月 11 日-12 日. 福島.
- 44) 佐田文宏, 今井博久:妊婦の食事、生活環境およびストレス要因と不育症リスク. 日本公衆衛生雑誌 2008;55(10):451. 第 67 回日本公衆衛生学会総会. 2008 年 11 月 5 日-7 日. 福岡.
- 45) 岩澤有希, 川名敬, 藤井知行, 永松健, 松本順子, 三浦紫保, 山下隆博, 兵藤博信, 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_2 glycoprotein I 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 23 回日本生殖免疫学会総会・学術集会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山.
- 46) 市川剛, 中村晃和, 鈴木真美, 久野宗一郎, 村瀬隆之, 山本樹生:抗 β 2-GPI 抗体の絨毛癌細胞よりの PlGF 産生に対する影響. 第 23 回生殖免疫学会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山.
- 47) 青木洋一, 山本樹生, 村瀬隆之, 久野宗一郎, 市川剛, 佐々木重胤, 中沢禎子, 山本範子:妊娠高血圧症候群患者血清の胎盤絨毛よりの soluble endoglin 産生に対する影響. 第 23 回生殖免疫学会. 2008 年 12 月 6 日-7 日. 富山.
- 48) 山口知宏, 藤井高志, 阿部義人, 平井照久, 難波啓一, 康東天, 濱崎直孝, 光岡薫:ヒト赤血球膜蛋白質 Band3 膜貫通ドメインの極低温電子顕微鏡構造解析. 第 64 回日本顕微鏡学会学術講演会. 2008 年 5 月 21 日-23 日. 京都.
- 49) 康東天:静脈血栓症とプロテイン S 変異 (シンポジウム妊婦の血栓塞栓症、招待講演). 第 18 回日本産婦人科・新生児血液学会. 2008 年 6 月 27 日-28 日. 福岡.
- 50) 康東天:臨床検査技術科教育に望むこと、大学病院検査部ができること (シンポジウム招待講演). 第 3 回臨床検査学教育学会学術大会. 2008 年 8 月 20 日. 福岡.
- 51) 山口知宏, 廣明洋子, 阿部義人, 康東天, 濱崎直孝, 藤吉好則, 平井照久:
The structure of human erythrocyte band 3 membrane domain determined by electron crystallography. ヒト赤血球膜蛋白質バンド 3 膜貫通ドメインの電子線結晶構造解析第 46 回日本生物物理学会年会. 2008 年 12 月 3 日-5 日. 福岡.
- 52) 惣宇利正善, 岩田宏紀, 張偉光, 中垣智弘, 一瀬白帝:分泌型ルシフェラーゼを用いたビタミン K 依存性タンパク質分泌メカニズムの解析. 第 31 回日本血栓止血学会学術集会. 2008 年 11 月 20 日-22 日. 大阪.

- 53) 惣宇利正善, 岩田宏紀, 張偉光, 中垣智弘, 一瀬白帝: γ -グルタミルカルボキシラーゼはビタミン K 依存性タンパク質の Cargo receptor である. BMB2008. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会. 2008 年 12 月 9 日-12 日. 神戸.
- 54) 秦健一郎: 異常妊娠のエピジェネティクス. 周産期遺伝学の現状と展望ー生殖医療と遺伝をめぐってー. 日本人類遺伝学会第 53 回大会. 2008 年 9 月 28 日. 横浜.
- 55) 秦健一郎: 生殖機構のエピジェネティクス. 大阪大学蛋白質研究所セミナー. 2008 年 11 月 28 日. 大阪.
- 56) 秦健一郎: 異常妊娠のゲノム・エピゲノム解析. 日本生殖再生医学会第 3 回学術集会. 2008 年 3 月 30 日. 東京.

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

資料 不育症啓発ポスター

流産をくりかえす人の

85% が

無事に出産までたどりつきます。

40%の女性が生涯に流産を経験します。
妊娠しても流産をくりかえしてしまう場合、
それは「不育症」です。
原因は人それぞれですが、検査と治療によって
85%もの不育症患者が
出産にたどりつくことがわかっています。
あきらめる前に検査と治療を受けましょう。

厚生労働省不育症研究班

