

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：日本における不育症のリスク因子の検索と各種治療法の有効性についての前方視的研究

研究分担者 下屋 浩一郎 川崎医科大学産婦人科学教授
勝山 博信 川崎医科大学公衆衛生学教授
戸田 雅裕 大阪歯科大学薬理学講師
森本 兼曩 大阪大学医学部環境医学教授

研究要旨

本年度は不育症患者登録を開始し、ストレスと流産との関連を解析する体制を確立させた。

A. 研究目的

2回以上の流産を繰り返す不育症患者の背景因子を検討し、スクリーニング法や治療法の妥当性を検討することを目的とする。①本研究では全国規模の多施設共同研究の一環として、日本人における不育症の各リスク因子の頻度を明らかにするとともに、治療成績についても調査し、将来的に患者さんに、より正確な情報を提供することを目的とする。②妊娠中の母体のストレスによって妊娠中の様々な合併症のリスクが増加することが知られている。最近、妊娠初期のストレス量が妊娠のごく早期の流産に関連する可能性が示唆されている。しかしながら日本人における妊娠初期の流産と母体ストレスの関連や体外受精・胚移植の際の母体ストレスと着床率に関する検討は少ない。この研究では体外受精・胚移植における着床率と妊娠早期の母体ストレスとの関連について明らかにし、体外受精・胚移植の成績向上と母体ストレス要因を解析することによる流産予防のための正確な情報を提供することを目的とする。

B. 研究方法

2回以上の妊娠10週未満の流産を繰り返した症例、1回以上の原因不明の妊娠10週以降の流産もしくは死産を有する症例、ならびに1回以上の重症の妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）を有する症例で、平成20年9月以降に川崎医科大学病院産婦人科を受診し、研究の主旨に同意された夫婦を対象とし、不育症のリスク因子を検査した上で、最適の治療を行ない、その後の妊娠

帰結（正常妊娠が流産か死産か）を調査する。一方、母体ストレスと流産の関連を検討するため大阪NewARTクリニックにおいて体外受精・胚移植（顕微授精、凍結卵移植を含む）を受けられる患者を対象に平成21年3月から1年間にわたって同意の得られた症例に対して年齢、身長、体重、過去の妊娠歴、合併症の有無、不妊原因などの患者背景を調査し、さらに検査項目として質問表による母体のストレス解析および唾液中のストレス量（唾液中のコルチゾールとクロモグラニンA）の測定を行う。妊娠の帰結としての着床成功率および妊娠予後と上記因子との関連を検討する。

（倫理面への配慮）

倫理面の配慮として研究等の対象とする個人の人権擁護として倫理指針（ヘルシンキ宣言、厚生労働省疫学研究的指針）を遵守し、個人情報漏れのないよう、個人情報を厳重に管理する。また、データ管理者へは匿名化したデータのみを送付する。患者情報の管理はNewARTクリニックで行い、匿名化は研究に関与しない第三者（研究補助員）が行い、外部とアクセスしないコンピューターによる管理を行う。また、研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法として患者様用の説明書を配布し、わかりやすく説明し、自由意志での研究の参加を促し、文書で同意書を得る。研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性に対する配慮としては非侵襲性の唾液サンプルの採取であり本研究において個人への不利益や危険性は生じないと予測される。

C. 研究結果

本年度は不育症の患者登録に関して「日本における不育症のリスク因子の検索と各種治療法の有効性についての前方視的研究」の課題名にて川崎医科大学倫理委員会に申請し、承認を得て患者登録体制を整備した。さらに、母体ストレスと流産、不育症との関連についての検討を開始し、唾液中のストレスマーカーであるコルチゾールとクロモグアニンAの測定系と質問票によるストレス評価システムを確立させた。唾液中のストレスマーカーの測定およびストレス量の定量化を戸田と森本が担当した。このことを元に着床期および妊娠極初期の母体ストレスと流産との関連を検討する目的で「妊娠初期のストレスが着床に及ぼす影響についての研究」を立案し、同課題名で川崎医科大学倫理委員会に申請し、承認を得た。大阪NewArtクリニックと川崎医科大学、大阪大学環境医学、大阪歯科大学薬理学教室との共同研究で3月より研究を開始する体制を整備した。

D. 考察

以前の検討で唾液中のコルチゾール、クロモグアニン A の測定によって妊娠中のストレス量の定量化が可能でさらに質問表によるストレス程度と反応性の差異を見出し、妊娠初期のストレス量と着床・流産の関連に関する検討によってストレスと着床の因果関係を解明することが期待される。

E. 結論

本年度は患者登録を開始し、ストレスと流産との関連を解析する体制を確立させることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hasegawa M., Toda M., Morimoto K. : Changes in salivary physiological stress markers associated with winning and losing. *Biomed. Res.* 29:43-46, 2008.
- 2) 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.
- 3) Li Q., Morimoto K., Kobayashi M., Inagaki H., Katsumata M., Hirata Y., Hirata K., Shimizu T., Li YJ., 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.
- 4) Lu Y., Morimoto K. : Exposure level to cigarette tar or nicotine is associated with leukocyte DNA damage in male Japanese smokers. *Mutagenesis.* in press.
- 5) 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-hepler 1 and 2 related cytokines in healthy volunteers. *Kawasaki. Med. J.* in press.
- 6) 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.
- 7) Suda M., Morimoto K., Obata A., Koizumi H., Maki A. : Cortical responses to Mozart's sonata enhance spatial-reasoning ability. *Neurol. Res.* in press.

- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Toda M., Morimoto K.: Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. Arch. Oral. Biol. 53:964-968, 2008.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Katsuyama H., Tomita M., Hidaka K., Fushimi S., Okuyama T., Watanabe Y., Tamechika Y., Otsuki 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.
- 14) 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.
2. 学会発表
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. 平成20年10月31日-11月1日.

- 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 |
|---|--|----------------------------------|----|----------|------|
| Hasegawa M., <u>Toda M.</u> , <u>Morimoto K.</u> | Changes in salivary physiological stress markers associated with inning and losing. | Biomed. Res. | 29 | 43-46 | 2008 |
| Li Q., <u>Morimoto K.</u> , 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 |
| Li Q., <u>Morimoto K.</u> , Kobayashi M., Inagaki H., Katsumata M., Hirata Y., Hirata K., Shimizu T., Li YJ., 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 |
| Lu Y., <u>Morimoto K.</u> | Exposure level to cigarette tar or nicotine is associated with leukocyte DNA damage in male Japanese smokers. | Mutagenesis | | in press | |

| | | | | | | |
|--|---|----------------------------------|----|---------|----------|--|
| Miura Y., Ishibashi T., Tatsukawa T., Maeda M., Murakami S., Nishimura Y., Kumagai N., Hayashi H., Ying C., Hyodo F., Kojima S., Fujii M., <u>Morimoto K.</u> , Otsuki T. | Lifestyle and T-hepler 1 and 2 related cytokines in healthy volunteers. | Kawasaki. Med. J. | | | in press | |
| Suda M., <u>Morimoto K.</u> , Obata A., Koizumi H., Maki A. | Emotional responses to music:toward scientific perspectives on music therapy. | Neuroreport | 19 | 75-78 | 2008 | |
| Suda M., <u>Morimoto K.</u> , Obata A., Koizumi H., Maki A. | Cortical responses to Mozart's sonata enhance spatial- reasoning ability. | Neurol. Res. | | | in press | |
| 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., <u>Morimoto K.</u> | Negatively-charged air conditions and responses of the human psycho-neuro- endocrino-immune network. | Environ. Int. | 34 | 765-772 | 2008 | |
| <u>Toda M.</u> , Makino H., Kobayashi H., <u>Morimoto K.</u> | 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 | |
| <u>Toda M.</u> , <u>Morimoto K.</u> | Effect of lavender aroma on salivary endocrinological stress markers. | Arch. Oral. Biol. | 53 | 964-968 | 2008 | |

| | | | | | |
|---|--|---|-----|----------|------|
| Weng H., Lu Y., Weng Z., <u>Morimoto K.</u> | Differential DNA damage induced by H ₂ O ₂ and bleomycin in subpopulations of human white blood cells. | Mutat. Res. | 652 | 46-53 | 2008 |
| Weng Z., Lu Y., Weng H., <u>Morimoto K.</u> | Effects of the XRCCI gene-environment interactions on DNA damage in healthy Japanese workers. | Environ. Mol. Mutagen. | | in press | |
| <u>Katsuyama H.</u> , 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 stresses in Japanese workers. | International Journal of Molecular Medicine | 21 | 499-505 | 2008 |
| <u>勝山博信</u> | 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 |