

分娩に至った群 (32%) に比べて有意に高値を示した。習慣流産 (66 人) における妊娠初期 NK 細胞と妊娠帰結との関連では、分娩群の妊娠 6-7 週の NK 活性 (29%) は、4-5 週の NK 活性 (34%) に比べ有意に低下していた。染色体正常胎児の流産に至った群の妊娠 6-7 週の NK 活性 (42%) は、分娩群に比べ有意に高値であった。習慣流産に対する MIVIg は、18 例で施行され、14 例で健児を得た。4 例は染色体異常胎児の流産に至った。MIVIg 前の NK 細胞活性 (41%) は、MIVIg 終了後に 15% に抑制され、NK 細胞サブセット比率も低下した。

3) 染色体正常核型および異常核型の母体血/羊水 BPA 濃度は、中央値 2.24/0.26 ng/ml および 2.97/0 ng/ml であった。羊水 BPA 濃度は母体血に比べて有意に低値であった。母体血 BPA 濃度は 5.62 ng/ml (1989 年) から 0.99 ng/ml (1998 年) に有意に減少した。染色体異常核型の母体血 BPA 濃度は正常核型に比べて有意に高値であった。

D. 考察

習慣流産では、先天性血栓形成素因の頻度は極めて低いことが判明した。一方、高 NK 細胞活性などの免疫学的異常が発症機構に関与していることが推察された。MIVIg は NK 細胞を抑制することで有効性を発揮するものと考えられる。

ヒト胎児外性器が性分化する第 2 三半期初期 (妊娠 16 週) における母体・胎児の BPA 曝露状況が明らかとなった。この時期には母体血 BPA の羊水への移行は抑制されており母児間バリアが存在することが推察された。染色体異常の発症要因に内分泌かく乱物質が関与する可能性があるが、今後の検討が必要である。

E. 結論

習慣流産の発症機構に免疫学的異常が関与していることが推察され、内分泌かく乱物質との関連をさらに検討する必要がある。近年、BPA の母体曝露は減少してきているが、新生児異常や内分泌学的、免疫学的異常との関連を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Sakuragi S, Fujimoto S: Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 27(2), 121-129, 2001

Kobashi G, Hata A, Shido K, Yamada H, Kato EH, Kanamori M, Kishi R, Fujimoto S, Kondo K: Multivariate analysis of genetic and acquired factors: T235 variant of angiotensinogen gene as a potent independent risk factor for preeclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 27(2), 143-147, 2001

Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi S, Fujimoto S: High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion.

Am J Reprod Immunol 46(2), 132-136, 2001

Tsutsumi A, Atsumi T, Yamada H, Kato EH, Ichikawa K, Fujimoto S, Koike T: Anti-phosphatidylserine/ prothombin antibodies are not frequently found in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 46(3), 242-244, 2001

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Ebina Y, Yamada T, Sagawa S, Kobashi G, Fujimoto S: NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion: The cause, the number of abortions, and subsequent pregnancy outcome.

Obstet Gynecol Invest 52(3), 163-167, 2001

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Kishida T, Yamada T, Kobashi G, Fujimoto S: Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets. *Am J Reprod Immunol* 46:399-404, 2001

Fujimoto S, Yamada H: Immunoglobulin treatment in Reproductive and Perinatal Medicine.

pp1-80 (Ed. Hokkaido University School of Medicine. Hokkaido University Medical Library Series Vol 43. Iword Printing Co.Ltd., Sapporo) 2002

Yamada H, Furuta I, Kato EH, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S: Bisphenol A concentrations at early

second trimester in maternal serum and amniotic fluid. *Biochem Biophys Res Commun* (投稿中)

2) 学会発表

Yamada H, Kato EH, Morikawa M, Shimada S (2001): Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets.

21st Annual Meeting of American Society for Reproductive Immunology, (June 9-12, Chicago)

Yamada H, Furuta I, Kato EH, Sata F, Kishi R, Fujimoto S (2001): Bisphenol-A in maternal blood and amniotic fluid over a ten-year period. 第4回環境ホルモン学会, (つくば市, 12月14-15日)

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

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
Nonomura K, Koyama T, Kakizaki H, Murakumo M, Shinohara N, Koyanagi T.	Testis-sparing surgery for the prepubertal testicular tumor.: Experience of two cases with large cell calcifying Sertoli cell tumors.	Eur Urol	40 (6)	699-704	2001
Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Sakuragi S, Fujimoto S.	Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia.	Semin Thromb Hemost.	27(2)	121-129	2001
Kobashi G, Hata A, Shido K, Yamada H, Kato EH, Kanamori M, Fujimoto S, Kondo K.	Multivariate analysis of genetic and acquired factors: T235 variant of angiotensinogen gene as a potent independent risk factor for preeclampsia.	Semin Thromb Hemost	27(2)	143-147	2001
Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi S, Fujimoto S.	High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion.	Am J Reprod Immunol	46(2)	132-136	2001
Tsutsumi A, Atsumi T, Yamada H, Kato EH, Ichikawa K, Fujimoto S, Koike T.	Anti-phosphatidylserine/prothombin antibodies are not frequently found in patients with unexplained recurrent miscarriages.	Am J Reprod Immunol	46(3)	242-244	2001
Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Ebina Y, Yamada T, Sagawa S, Kobashi G, Fujimoto S.	NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion: The cause, the number of abortions, and subsequent pregnancy outcome.	Obstet Gynecol Invest	52(3)	163-167	2001

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Kishida T, Yamada T, Kobashi G, Fujimoto S.	Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets.	Am J Reprod Immunol	46 (6)	399-404	2001
Fujimoto S, Yamada H.	Immunoglobulin treatment in Reproductive and Perinatal Medicine.	Hokkaido University Medical Library Series	43	1-80	2002
野々村克也.	北海道医師会少子化対策(2)-こどもたちは北海道の希望です-シンポジウムⅢ 生殖医療からみた少子化対策-男性不妊治療の現状-	北海道医報	968	14-19	2001
佐田文宏, 山田秀人, 小橋元, 戸崎静香, 貢英彦, 近藤朋子, 平山恵美, 藤本征一郎, 岸玲子.	グルタチオン転移酵素遺伝子多型とヒト生殖機能.	日本衛生学雑誌	57(1)	313	2002
近藤朋子, 佐田文宏, 山田秀人, 貢英彦, 國田智美, 片倉洋子, 平山恵美, 藤本征一郎, 岸玲子.	シトクロム P450 遺伝子多型とヒト生殖機能	日本衛生学雑誌	57(1)	312	2002