

IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ症の管理

分担研究者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科 教授
(生殖・発達医学講座周産期医学分野)

研究要旨

先天性トキソプラズマ症では、胎児・新生児の水頭症、網脈絡膜炎、脳内石灰化、精神神経・運動障害などをきたす。本研究の目的は、トキソプラズマ IgG avidity 検査とトキソプラズマ PCR 検査法を確立し、先天性トキソプラズマ症の管理方針を新たに作成することである。前方視的研究として、妊娠初期にトキソプラズマ抗体（HA）が陽性で、かつ IgM 抗体が陽性の妊婦に対して、同意を得て母体血トキソプラズマ IgG avidity を測定した。また、母体血、羊水、出生時の臍帯血を採取し、Nested PCR 法でトキソプラズマの有無を検討し新生児感染の有無を調べた。これまで、HA陽性かつIgM 陽性の48妊婦がエントリーし、IgG avidity 値は3～80%を示した。母体血3/48人、羊水2/32人、臍帯血0/36人でPCRが陽性であった。1症例で、出生前および分娩時羊水中でトキソプラズマPCRが陽性だった。児に脳内石灰化を認めたが、臍帯血PCRとIgMは陰性、髄液PCRも陰性であった。本症例妊婦のIgG avidity 値は、23%（28週）であった。以上の結果から、トキソプラズマIgG avidity 値が25%未満で急性感染症が疑われる。また、羊水PCR陽性は先天性トキソプラズマ症の診断マーカーとして有用と考えられた。したがって、トキソプラズマ感染疑いの妊婦において、IgG avidity とPCRを用いた妊娠・新生児管理は有用と考えられる。

【研究協力者】

山田秀人

北海道大学大学院医学研究科准教授

山田 俊

北海道大学病院周産母子センター助教

長 和俊

北海道大学病院周産母子センター准教授

A. 研究目的

先天性トキソプラズマ症は、妊婦が原虫の *toxoplasma gondii* をシストないしオーシストの形態で経口摂取し経胎盤性に児に感染することによって発症する。生肉・レバー摂食、ネコ科動物の糞便、土いじりなどが感染リスクである。母体は時に、慢性感染にいたり、脳や筋肉内にシストが形成される。

先天性トキソプラズマ症では、胎児・新生

児の水頭症、網脈絡膜炎、脳内石灰化、精神神経・運動障害が、典型的な4大症状とされる。感染時期により、胎児への感染率と症状が異なる。妊娠6ヵ月以前の初感染では、通常、胎児感染は認められず、妊娠14週以前では、10%以下の胎児感染率であるが、流産や重度な症状を呈する。妊娠15～30週では、20%の胎児感染率で、不顕性や軽度症状が多い。妊娠31週以降では、65%の胎児感染率だが、不顕性が多い。不顕性感染児では、出生時血清学的異常のみが認められるが、その82%が小児期から20歳までに網脈絡膜炎を発症する。

今日まで、母体血中トキソプラズマ IgM の有無によって初感染時期が判断されてきた。しかしながら、近年、数ヶ月から数年間も IgM が陽性な persistent IgM の症例が存在することが知られてきたため、必ずしも IgM の有無

によって感染時期を正確に推定することはできないと言える。また、国内では、PCR法によるトキソプラズマ検査が可能な施設は極めて限られている。

本研究の目的は、初感染時期を判断するために有用とされるトキソプラズマ IgG avidity 検査とトキソプラズマ PCR 検査法を新たに確立し、臨床応用することによって、先天性トキソプラズマ症の管理方針を新たに作成することである。

B. 研究方法

前方視的研究として、妊娠初期にトキソプラズマ抗体（HA）が陽性で、かつ IgM 抗体が陽性の妊婦に対して、同意を得て母体血トキソプラズマ IgG avidity を測定（IDL）した。また、母体血、羊水、出生時の臍帯血を採取し、PCR法（Nested PCR）でトキソプラズマの有無を検討（札幌ジェネティックラボ）した。新生児感染の有無を調べた。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントは、研究実施時点で北海道大学において通例行われている方法に則り、患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益にならないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないように配慮する。

C. 研究結果

現在まで、HA 抗体陽性かつ IgM 陽性の 48 妊婦がエントリーし、うち 36 人で分娩が終了した。トキソプラズマ IgG avidity 値は、3～80%を示した。初感染とされる 25%未満が 12 人（25%）、判定保留とされる 25～35%が 9 人、慢性感染とされる 35%以上は 27 人であった。

Nested PCR 法では、検体あたり数～10 ゲノムコピーで診断が可能で、30 例の陰性コントロールでは、すべて陰性であった。母体血 3/48 人、羊水 2/32 人、臍帯血 0/36 人で PCR が陽性であった。1 症例で、出生前および分娩時羊水中でトキソプラズマ PCR が陽性だった。その新生児は、脳内石灰化を認めたが、臍帯血 PCR と IgM は陰性で、髄液 PCR も陰性であった。本症例妊婦の IgG avidity 値は、23%（28 週）であった。IgG avidity 値 25%以上の 36 人中、胎内感染が認められた症例はいなかった。

D. 考案

以上の結果から、トキソプラズマ IgG avidity 値が 25%未満で、急性感染症が強く疑われると考えられた。

また、羊水 PCR 陽性は、先天性トキソプラズマ症の診断マーカーとして有用と考えられた。IgG avidity 高値でかつ母体血 PCR 陽性が 2 例存在した。これは、トキソプラズマの慢性（持続）感染を示唆する結果かもしれない。したがって、トキソプラズマ感染疑いの妊婦において、IgG avidity と PCR を用いた妊娠・新生児管理は有用と考えられた。

E. 結論

これまでの結果から、トキソプラズマ感染スクリーニング法として、HA 抗体陽性者で IgM 陽性者は、IgG avidity 測定を実施し、25%未満では初感染が強く疑われるため、アセチルスピラマイシン治療が必要と考えられる。35%以上では、既往（慢性）感染が疑われる。

また、母体血ないし羊水 PCR 陽性者においてもアセチルスピラマイシンやファンシダールを用いた治療が必要と推察された。PCR 法はさらに、新生児感染症の診断に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. (2005) Genetic factors of fetal growth restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost* 31(3),334-345.
- 2) Yamada H, Shimada S, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H. (2005) Divergence of natural killer cell receptor and related molecule in the decidua from sporadic miscarriage with normal chromosome karyotype. *Mol Human Reprod* 11(6), 451-457.
- 3) Yamada H, Cho K, Yamada T, Minakami H. (2005) Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Journal of the Hokkaido Obstetrical and Gynecological Society* 48(1), 20-22.
- 4) Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2006) Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasma in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 44(1), 51-55.
- 5) 森川 守, 山田秀人, 平山恵美, 片岡宙門, 島田茂樹, 渡利道子, 山田 俊, 長 和俊, 森本裕二, 水上尚典 (2005) 脊髄損傷合併妊娠の1例. *周産期医学* 35, 427-430.
- 6) 森川 守, 山田秀人, 山田 俊, 平山恵美, 島田茂樹, 片岡宙門, 長 和俊, 水上尚典 (2005) 胎児尿膜管遺残の1例. *周産期医学* 35, 875-877.
- 7) Tanaka K, Yamada H, Minami M, Kataoka S, Numazaki K, Minakami H, Tsutsumi H. (2006) Screening for vaginal shedding of cytomegalovirus in healthy pregnant women using real-time PCR: correlation of CMV in vagina and adverse outcome of pregnancy. *J Med Virol* 78, 757-759.
- 8) Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H, Yamada H. (2006) Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 56, 193-200.
- 9) Yamada H, Shimada S, Nishida R, Yakubo K. (2006) Topological factors in placental surface arteries correlate with neonatal birth weight. *Hokkaido J Med Sci* 81(5), 365-370.
- 10) Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamada T, Minakami H, Kishi R. (2006) Maternal functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and fetal growth restriction. *Pharmacogenetics (Pharmacogenet Genomics)* 16, 775-781.
- 11) 山田秀人, 松田秀雄, 上塘正人, 丸山有子, 平野秀人, 松岡 隆, 山田 俊, 妹尾匡人, 古谷健一, 八重樫伸夫, 水上尚典 (2006)

- 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療：多施設研究の提案. 産婦人科の実際 55(2), 257-265.
- 12) 水江由佳, 西平 順, 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 山本智宏, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人 (2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理：I. トキソプラズマ IgG avidity 測定系の確立. 産婦人科の実際 56(1), 85-89.
- 13) Tamrakar R, Yamada T, Furuta I, Cho K, Morikawa M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2007) The association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infect Dis* 7(1):128
- 14) Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Manase K, Kanaya M, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Saito T. (2007) Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene *IRS-1* but not *ENPP1* in a Japanese population. *Life Sci* 81(10), 850-854.
- 15) Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Shimada S, Sakuragi N, Minakami H, Onoé K.(2007) Administration of high-dose intact immunoglobulin has an anti-miscarriage effect in a mouse model of reproductive failure. *Mol Hum Reprod* 13(11):807-814
- 16) 山本智宏, 西平 順, 西脇森衛, 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 水江由佳, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人 (2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理：II. Multiplex-Nested PCR 法によるトキソプラズマゲノム DNA の検出. 産婦人科の実際 56(2), 253-256.
- 17) 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 山本智宏, 西平順, 水江由佳, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人 (2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理：III. これまでの前方視的症例解析の結果. 産婦人科の実際 56(3), 477-481.
- 18) 西川 鑑, 両坂美和, 北島義盛, 菅原正樹, 山田秀人 (2007) : 北海道における妊婦のトキソプラズマ抗体保有率, 北海道産科婦人科学会会誌 51(1), 20-22.
- 19) 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会 (2007) : 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療, ウイルス感染症セミナー 9, 7-12.

2. 学会発表

- 1) Yamada H. (2005) Immunologic/Genetic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 3rd Annual Meeting of Youngnam Infertility Society. April 23, Daegu, Korea (招請特別講演).

- 2) Yamada H. (2005) Genetic/ Immunologic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 1st International symposium on declining birthrate and aging society. October 14-16, Sapporo, (シンポジウム)
- 3) 山田秀人, 山田 俊, 長 和俊, 水上尚典 (2005) 早産と前期破水のオーバービュー「早産をめぐる諸問題」. 第18回実地医家と助産師のための周産期セミナー(シンポジウム). 7月31日, 札幌.
- 4) 山田秀人 (2005) 免疫グロブリンを用いた先天性CMV感染症と先天性パルボB19ウイルス感染症の治療経験. 第1回免疫グロブリン胎児医療研究会, 7月29日, 小樽
- 5) 山田秀人, 松田秀雄, 上塘正人, 丸山有子, 佐藤 朗, 松岡 隆, 古谷健一, 八重樫信生, 水上尚典 (2005) 免疫グロブリンを用いた胎児治療、特に母子ウイルス感染治療の可能性. 第3回北海道周産期談話会. 9月17日, 札幌
- 6) 山田秀人 (2006) 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の試み. 第5回東北出生前医学研究会 (特別講演) 3月4日, 仙台.
- 7) 山田秀人 (2006) 先天性感染症に対する新たな出生前医療の試み. 道北産婦人科医会学術講演会 (特別講演), 11月16日, 旭川
- 8) 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 西川 聡, 神藤已佳, 西平順 (2006) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理. 第46回日本先天異常学会. 6月29-30日, 山形
- 9) 山田秀人 (2006) 免疫グロブリンによるCCMVI 予防研究の紹介. 第2回免疫グロブリン胎児医療研究会, 7月11日, 宮崎
- 10) 山田秀人, 山田 俊, 水上尚典 (2006) 妊婦抗リン脂質抗体スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第42回日本周産期新生児医学会, 7月9-11日, 宮崎
- 11) 山田秀人 (2006) 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療. 第9回北海道ウイルス感染症セミナーの会, 9月9日, 札幌
- 12) Yamada H, Shimada M, Takeda M, Minakami H, Nishida R (2006) Immunoglobulin stimulated macrophages carry anti-miscarriage effects in a mouse model. XVIII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics. November 5-10, Kuala Lumpur, Malaysia
- 13) 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫 (2007) 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胎児治療症例と予防研究の展開. 第25回日本産婦人科感染症研究会「サイトメガロウイルスと母子感染」(シンポジウム), 6月16日, 東京

- 14) 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 馬場 剛, 神藤巳佳, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順, 斉藤 豪, 水上尚典(2007)IgG avidity と Nested PCR を用いた先天性トキソプラズマ症の管理: 前方視的研究のこれまでの結果. 第25回日本産婦人科感染症研究会, 6月16日, 東京
- 15) 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 馬場 剛, 神藤巳佳, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順, 水上尚典(2007) IgG avidity と Nested PCR を用いた先天性トキソプラズマ症の管理: 前方視的研究. 第47回日本先天異常学会, 7月7-9日, 名古屋
- 16) 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫, 水上尚典(2007)免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究. 第3回免疫グロブリン胎児医療研究会, 7月10日, 東京
- 17) Yamada H. (2007) Recurrent miscarriage, genetic/immunologic factor and immunoglobulin therapy. 5th European Congress of Reproductive Immunology. August 30-September 2, Berlin, Germany (招請講演).
- 18) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato H.E, Tsuruga N, Ohta K, Koike T, Minakami H (2007) Antiphospholipid antibody increased risks of adverse pregnancy outcomes in a prospective study. 8th World Congress of Perinatal Medicine September 9-13, Florence, Italy.
- 19) 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会(2007)免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療. 第55回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会「New Knowledge in Perinatology」(シンポジウム), 10月5-6日
- 20) 山田秀人, 島田茂樹, 武田真光, 森川 守, 水上尚典(2007)難治性習慣流産に対する妊娠初期免疫グロブリン大量療法. 第52回日本生殖医学会学術講演会「免疫からみた不妊・不育」(シンポジウム), 10月25-26日, 秋田
- 21) 山田秀人, 山田崇弘, 北海道大学病院臨床遺伝子診療部(2007)北大病院における出生前遺伝子診断の現況. 第10回北海道出生前診断研究会. 11月10日, 札幌
- 22) 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(2007)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22回日本生殖免疫学会学術講演会「妊娠高血圧症候群と免疫」(シンポジウム), 11月30日, 12月1日, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

免疫学的生殖不全病態の解明と治療方法の開発

分担研究者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科 教授
(生殖・発達医学講座生殖内分泌腫瘍学分野)

研究要旨

ヒト材料およびマウスモデルを用いて、妊娠維持機構および免疫学的生殖不全、特に不育症（習慣流産）における、NK細胞、NKT細胞、Th1/Th2 サイトカインバランス、M ϕ の役割を解明することを目的とした。

その結果、新たな習慣流産の原因として、Th deviation (immunodystrophism) が存在すること、および染色体正常の自然流産原因として、NK細胞抑制受容体低下が関与することを新発見した。

免疫グロブリン(Ig)薬理作用機構の解明を目的として、poly(I:C) 誘導の流産マウスモデル (CBA/J×DBA/2J) を作成した。流産マウスモデルへのインタクト型Ig投与(0.8g/kgを3日間i.p)によって、流産率は55%から10%に抑制された。しかし、Fab型Igの投与では、この流産抑制効果は認められなかった。流産抑制効果は、IgのFc部分を介するものと考えられた。この0.8g/kg、3日間の投与方法では、ヒトIg治療に用いられる投与量に近似する。また、流産マウスモデルにIg負荷非妊娠マウスから得られた脾細胞を養子移入することによって、この流産抑制効果が再現できたことから、Igにより刺激を受けた脾細胞分画が流産抑制効果に介在することが判明した。次に、胎盤のRT-PCR解析により、poly(I:C) 刺激により上昇したIFN- γ ならびにTNF- α mRNAが正常レベルまでに抑制されることが明らかとなった。

【研究協力者】

山田秀人

北海道大学大学院医学研究科准教授

本研究の目的は、正常の妊娠維持機構および免疫学的生殖不全、特に習慣流産における、NK細胞、NKT細胞、Th1/Th2 サイトカインバランス、M ϕ の役割を解明することを目的とした。

A. 研究目的

生殖医学領域において、遺伝的要因と後天的環境要因が交絡して発症する生活習慣病が存在する。特に不育症（習慣流産）は、その発症機構に遺伝的因子、環境因子が関与し、さらに何らかの免疫学的異常が強く関与することが強く示唆されている。また近年、各種サイトカインやTh1/Th2細胞、NK・NKT細胞、M ϕ 異常が習慣流産など免疫学的生殖不全に関与することが明らかになりつつある。これらの免疫学的異常を惹起する環境因子として、内分泌攪乱物質が注目されている。

B. 研究方法

1) 前方視的コホート研究として、自然流産の脱落膜中 CD3-CD56+NK細胞の perforin, CD94, CD161, CD158a, CD158b, CD244 発現を、およびCD8陽性T細胞の perforin 発現をフローサイトメトリー法で解析し、同時に絨毛染色体核型分析を行った。染色体正常流産、異常流産、人工中絶間で比較検討した。

2) Poly(I:C) 誘導の免疫学的生殖不全マウス

モデルを作成した。CBA/J×DBA/2J 妊娠マウスに Poly(I:C) 60～200 μ g を i.p. (Day7) して胎仔吸収率（流産率）を Day13 に調べた結果、Poly(I:C)用量依存性に流産率が上昇し、200 μ g i.p.によってプラトーに達し、コントロールの流産率 20%から 55 \pm 5 (M \pm SD) %に上昇した (p<0.01)。

このマウスモデルを用いて、免疫グロブリン投与によって、流産率変化を解析した。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントは、研究実施時点で北海道大学で通例行われている方法に則り、患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益にならないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないように配慮する。

C. 研究結果

1) 中絶群や染色体異常流産に比し、染色体正常流産では脱落膜中 NK 細胞では、CD158a+細胞や CD94+細胞が減少し、NK 細胞と T 細胞の perforin 発現が有意に増加していた。また NK 細胞における CD158a と CD94 発現には、負の相関関係が認められた。NK 細胞抑制型レセプターの減少と細胞障害性 perforin の増加が、染色体正常流産と関連することが初めて明らかとなった。

2) 免疫グロブリン(Ig)薬理作用機構の解明を目的として、poly(I:C) 誘導の流産マウスモデル (CBA/J×DBA/2J) を作成した。流産マウスモデルへのインタクト型 Ig 投与 (0.8g/kg を 3 日間 i.p) によって、流産率は 55%から 10%に抑制された。しかし、Fab 型 Ig の投与では、この流産抑制効果は認められなかった。流産抑制効果は、Ig の Fc 部分を介するものと

考えられた。この 0.8g/kg, 3 日間の投与方法では、ヒト Ig 治療に用いられる投与量に近似する。また、流産マウスモデルに Ig 負荷非妊娠マウスから得られた脾細胞を養子移入することによって、この流産抑制効果が再現できたことから、Ig により刺激を受けた脾細胞分画が流産抑制効果に介在することが判明した。次に、胎盤の RT-PCR 解析により、poly(I:C) 刺激により上昇した IFN- γ ならびに TNF- α mRNA が正常レベルまでに抑制されることが明らかとなった。したがって、流産マウスモデルにおける Ig の流産抑制効果は、局所での炎症性サイトカイン産生の抑制によると考えられる。

D. 考案

現在、習慣流産の発症機構に種々の免疫学的異常が関与していることが明らかとなりつつある。今回の研究によって、染色体正常の自然流産脱落膜では、NK 細胞抑制型レセプターが減少していることを明らかになった。孤発性の自然流産においても、免疫学的異常が関与することを初めて解明した。

また、Poly(I:C)誘導流産マウスモデルにおいては、NK 細胞が胎仔吸収に介在することが知られている。免疫グロブリンには流産抑止効果があり、局所での炎症性サイトカイン産生の抑制により、この効果が発現することを世界で初めて証明した。

これらの成果が、生殖免疫学領域の学究に与える影響は極めて大きいと考えられる。

E. 結論

新たな習慣流産の原因として、Th deviation (immunodystrophism) が存在すること、および染色体正常の自然流産原因として、NK 細胞異常が関与することが明らかとなった。免疫グロブリンには、流産抑止効果があると考えられ

る。

今後、免疫学修飾療法を用いた習慣流産の治療方法開発がさらに展開可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. (2005) Genetic factors of fetal growth restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost* 31(3),334-345.
- 2) Yamada H, Shimada S, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H. (2005) Divergence of natural killer cell receptor and related molecule in the decidua from sporadic miscarriage with normal chromosome karyotype. *Mol Human Reprod* 11(6), 451-457.
- 3) Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H, Yamada H. (2006) Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 56, 193-200.
- 4) Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Shimada S, Sakuragi N, Minakami H, Onoé K.(2007) Administration of high-dose intact immunoglobulin has an anti-miscarriage effect in a mouse model of reproductive failure. *Mol Hum Reprod* 13(11):807-814

2. 学会発表

- 1) Yamada H. (2005) Immunologic/ Genetic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 3rd Annual Meeting of Youngnam Infertility

Society. April 23, Daegu, Korea (招請特別講演).

- 2) Yamada H. (2005) Genetic/ Immunologic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage.1st International symposium on declining birthrate and aging society. October 14-16, Sapporo, (シンポジウム)
- 3) Yamada H. (2007) Recurrent miscarriage, genetic/immunologic factor and immunoglobulin therapy. 5th European Congress of Reproductive Immunology. August 30-September 2, Berlin, Germany (招請講演).
- 4) 山田秀人, 島田茂樹, 武田真光, 森川 守, 水上尚典 (2007) 難治性習慣流産に対する妊娠初期免疫グロブリン大量療法. 第52回日本生殖医学会学術講演会「免疫からみた不妊・不育」(シンポジウム), 10月25-26日, 秋田

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山田秀人	前期破水	山口 徹, 北原光夫	今日の治療 指針2005版	医学書院	東京	2005	894

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
Refat NAGA, Ibrahim ZS, Moustafa GG, Sakamoto KQ, Ishizuka M, Fujita S	The Induction of Cytochrome P450 1A1 by Sudan Dyes.	Journal of Biochemical and Molecular Toxicology			in press
Sasaki N, Sakai N, Ikenaka Y, Kamiya T, Heewon M, Sakamoto K, Ishizuka M, Fujita S	Antibiotic Furazolidone Induces CYP1A But Not CYP2E1 Subfamily in Rat Liver.	The Journal of Veterinary Medical Science			in press
Moustafa GG, Ibrahim ZS, Hashimoto Y, Alkelch AM, Sakamoto KQ, Ishizuka M, Fujita S	Testicular toxicity of profenofos in matured male rats.	Archives of toxicology	81(12)	875-881	2007
Ban S, Kondo T, Ishizuka M, Sasaki S, Konishi K, Washino N, Fujita S, Kishi R	Using Microarray Analysis to Evaluate Genetic Polymorphisms Involved in the Metabolism of Environmental Chemicals.	Fukuoka Acta Medica	89	208-214	2007
Ishizuka M, Okajima F, Tanikawa T, Min H, Tanaka KD, Sakamoto KQ, Fujita S	Elevated warfarin metabolism in warfarin-resistant roof rats (<i>Rattus rattus</i>) in Tokyo.	Drug Metab Dispos	35	62-66	2007
山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療 研究会	免疫グロブリンを用いた 先天性サイトメガロウイ ルス感染症に対する胎児 治療	ウイルス感染症 セミナー	9	7-12	2007
西川 鑑, 両坂美和, 北島義盛, 菅原正樹, 山田秀人	北海道における妊婦のト キソプラズマ抗体保有率	北海道産科婦人 科学会会誌	51(1)	20-22	2007

西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 山本智宏, 西平順, 水江由佳, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人	IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理: III. これまでの前方視的症例解析の結果	産婦人科の実際	56(3)	477-481	2007
山本智宏, 西平 順, 西脇森衛, 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 水江由佳, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人	IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理: II. Multiplex-Nested PCR 法によるトキソプラズマゲノム DNA の検出	産婦人科の実際	56(2)	253-256	2007
Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Shimada S, Sakuragi N, Minakami H, Onoé K	Administration of high-dose intact immunoglobulin has an anti-miscarriage effect in a mouse model of reproductive failure.	Molecular human reproduction	13(11)	807-814	2007
Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Manase K, Kanaya M, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Saito T	Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene IRS-1 but not ENPP1 in a Japanese population.	Life Sciences	81(10)	850-854	2007
Tamrakar R, Yamada T, Furuta I, Cho K, Morikawa M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H	The association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women.	BMC infectious diseases	7(1)	128	2007
水江由佳, 西平 順, 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 山本智宏, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人	IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理: I. トキソプラズマ IgG avidity 測定系の確立	産婦人科の実際	56(1)	85-89	2007
Baba T, Endo T, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Ikeda H, Masumori N, Kamiya H, Moriwaka O, Saito T	Association between polycystic ovary syndrome and female-to-male transsexuals.	Human Reproduction	22	1011-1016	2007

Kitajima Y, Endo T, Hayashi T, Ishioka S, Baba T, Honma H, Saito T	A successful IVF-pregnancy in a patient who underwent conservative surgery followed by a regimen of cisplatin, vinblastin and pepleomycin to treat an advanced mixed germ cell tumor: a case report.	Human Reproduction	22	850-852	2007
Ishioka S, Ezaka Y, Umemura K, Hayashi T, Endo T, Saito T	Proteomic analysis of mechanisms of hypoxia-induced apoptosis in trophoblastic cells.	International Journal of Medical Sciences	4	36-44	2007
Ishioka S, Endo T, Hayashi T, Baba T, Umemura K, Saito T	Pregnancy-related complications after vaginal radical trachelectomy for early-stage invasive uterine cervical cancer.	International Journal of Clinical Oncology	12	350-355	2007
Ishioka S, Hayashi T, Endo T, Baba T, Honma H, Saito T	Advanced epithelial ovarian carcinoma during pregnancy.	International Journal of Clinical Oncology	12	375-378	2007
Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I	Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer.	Cancer research	67(15)	7095-7105	2007
Miyamoto T, Yu YS, Sato H, Hayashi H, Sakugawa N, Ishikawa M, Sengoku K	Mutational analysis of the human MBX gene in four Korean families demonstrating microphthalmia with congenital cataract.	The Turkish journal of pediatrics	49(3)	334-336	2007
Inaoka T, Sugimori H, Sasaki Y, Takahashi K, Sengoku K, Takada N, Aburano T	VIBE MRI for evaluating the normal and abnormal gastrointestinal tract in fetuses.	AJR. American journal of roentgenology	189(6)	W303-308	2007

中澤裕之、伊藤里恵、 岩崎雄介、中田彩子、 斉藤貢一	「内分泌かく乱化学物 質とリスク評価への応 用」	分析化学	56	1005- 1018	2007
Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M	Concentration of poly- chlorinated dibenzo-p- dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin- like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan.	Chemosphere	69	1228- 1237	2007
Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Furue M	Concentrations of poly- chlorinated dibenzo-p- dioxins, polychlorinated dibenzofurans and dioxin- like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan.	Organohalogen Compounds	69	789-792	2007
Inoue S, Hori T, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R	Congener specific determination of PCBs in human breast milk collected from Hokkaido, Japan.	Organohalogen Compounds	69	1997- 2000	2007
Ban S, Kondo T, Sasaki S, Konishi K, Washio N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R	Correlations among serum PCB/dioxin levels, smoking status, and gene polymorphisms in mothers from Hokkaido, Japan.	Organohalogen Compounds	69	2039- 2041	2007
Washino N, Saijo Y, Konishi K, Kato S, Sasaki S, Ban S, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Inoue S, Kishi R	The effect of prenatal exposure to dioxins on cord serum Ige.	Organohalogen Compounds	69	2106- 2108	2007
Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Inoue S, Kishi R	Effects of prenatal exposure to dioxins and methyl mercury on birth weight.	Organohalogen Compounds	69	2109- 2112	2007

Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K	Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent.	The Journal of urology	178(4Pt2)	1659- 1662	2007
Ishizuka M, Nagai S, Sakamoto QK, Fujita S	Plasma pharmacokinetics and CYP3A12-dependent metabolism of c-kit inhibitor imatinib in dogs.	Xenobiotica	37(5)	503-513	2007
Kim HS, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Di-(2-ethylhexyl) phthalate suppresses tamoxifen-induced apoptosis in GH3 pituitary cells.	Archives of toxicology	81(1)	27-33	2007
岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 倉橋典絵, 加藤静恵, 中島そのみ, 佐々木成子	内分泌かく乱化学物質の 小児への影響に関する疫 学研究—現状と課題	日本衛生学雑誌	61	19-31	2006
Ishizuka M., Lee, J.J., Masuda, M., Akahori F., Kazusaka A., Fujita, S	CYP2D related metabolism in animals of the Canoidea super family — The species difference.	Veterinary research communications	30(5)	505-512	2006
Morikawa M, Yamada T, Yamada H, Cho K, Minakami H	Prenatal diagnosis and therapy of persistent cloaca : a case report.	Fetal diagnosis and therapy	21(4)	343-347	2006
Morikawa M, Yamada H, Yamada T, Minakami H	Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the uterine arteriovenous malformation.	Obstetrics and gynecology	108(3Pt2)	751-753	2006
岸 玲子, 中島そのみ, 加藤静恵, 小西香苗	「内分泌攪乱物質による 小児の健康への影響—特 に神経行動発達について—」	ホルモンと臨床	54 (3)	73-82	2006
Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R	Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, CYP1A1 and GSTM1 affect infant birth size in Japanese subjects.	Molecular human reproduction	12 (2)	77-83	2006

Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Todaka T, Nakamura Y, Yanagiya S, Sengoku Y, Iida T, Sata F, Kishi R	Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age.	Environmental health perspectives	114(5)	773-778	2006
Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Iida T, Washino N, Konishi K, Matuzawa S, Ban S, Sata F, Kishi R and Yoshimura T	Dioxin and related chemicals concentration in human milk.	Organohalogen Compounds.	68	1608-1610	2006
守屋仁彦、田中 博、三井貴彦、野々村克也	内分泌症候群(第2版) II -その他の内分泌疾患を含めて- VII性分化、発育 その他 尿道下裂と類縁疾患	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ	No.2	610-613	2006
Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K	Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent.	The Journal of Urology	176	1889-1992	2006
Muzandu K, Ishizuka M, Sakamoto KQ, Shaban Z, El Bohi K, Kazusaka A, Fujita S	Effect of lycopene and beta-carotene on peroxynitrite-mediated cellular modifications.	Toxicology and applied pharmacology	215	330-340	2006
Jinno A, Maruyama Y, Ishizuka M, Kazusaka A, Nakamura A, Fujita S	Induction of cytochrome P450-1A by the equine estrogen equilenin, a new endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand.	J Steroid Biochem Mol Biol	98(1)	48-55	2006
Miyamoto T, Sato H, Yogev L, Kleiman S, Namiki M, Koh E, Sakugawa N, Hayashi H, Ishikawa M, Lamb DJ, Sengoku K	Is a genetic defect in FKBP6 a common cause of azoospermia?	Cellular & molecular biology letters	11	567-569	2006

山田秀人, 松田秀雄, 上塘正人, 丸山有子, 平野秀人, 松岡隆, 山田 俊, 妹尾匡人, 古谷健一, 八重樫伸夫, 水上尚典	免疫グロブリンを用いた 先天性サイトメガロウイ ルス感染症に対する胎児 治療：多施設研究の提案	産婦人科の実際	55(2)	257-265	2006
Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamada T, Minakami H, Kishi R	Maternal functional catechol- <i>O</i> - methyltransferase polymorphism and fetal growth restriction. Pharmacogenetics.	Pharmacogenet ics and genomics	16	775-781	2006
Yamada H, Shimada S, Nishida R, Yakubo K	Topological factors in placental surface arteries correlate with neonatal birth weight.	The Hokkaido journal of medical science	81(5)	365-370	2006
Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H, Yamada H	Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage.	Am J Reprod Immunol	56	193-200	2006
Tanaka K, Yamada H, Minami M, Kataoka S, Numazaki K, Minakami H, Tsutsumi H	Screening for vaginal shedding of cytomegalovirus in healthy pregnant women using real-time PCR: correlation of CMV in vagina and adverse outcome of pregnancy.	Journal of medical virology	78	757-759	2006
Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H	Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasma in early pregnancy.	Journal of clinical microbiology	44(1)	51-55	2006
Miyamoto T, Sato H, Yogev L, Kleiman S, Namiki M, Koh E, Sakugawa N, Hayashi H, Ishikawa M, Lamb DJ, Sengoku K	Is a genetic defect in Fkbp6 a common cause of azoospermia in human?	Cellular & molecular biology letters	11(4)	557-569	2006

Sato H, Miyamoto T, Yogeve L, Namiki M, Koh E, Hayashi H, Sasaki Y, Ishikawa M, Lamb DJ, Matsumoto N, Birk OS, Niikawa N, Sengoku K	Polymorphic alleles of the human MEI1 gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest.	Journal of human genetics	51	533-540	2006
Sasaki Y, Miyamoto T, Hidaka Y, Satoh H, Takuma N, Sengoku K, Sugimori H, Inaoka T, Aburano T	Three-dimensional magnetic resonance imaging after ultrasonography for assessment of fetal gastroschisis.	Magnetic resonance imaging	24(2)	201-203	2006
Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H, Yamada H	Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage.	Am J Reprod Immunol	56	193-200	2006
岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明	内分泌かく乱物質によるヒトへの影響—疫学研究の現状と課題	保健医療科学	54	7-16	2005
岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 水上尚典, 櫻木範明, 遠藤俊明, 石川睦男	内分泌かく乱化学物質の小児への影響—尿道下裂・停留精巣など先天異常と乳幼児の神経発達に関する疫学研究	周産期学シンポジウム	23	27-33	2005
倉橋典絵, 笠井世津子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子	内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の実際と課題—特に尿道下裂と停留精巣について	日本衛生学雑誌	60	15-22	2005
Kurahashi N, Sata F, Kasai S, Shibata T, Moriya K, Yamada H, Kakizaki H, Minakami H, Nonomura K, Kishi R	Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias.	Molecular human reproduction	11	93-98	2005
Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizaki H, Nonomura K, Sata F, Kishi R	Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism.	Med Sci Monit	11	CR274-283	2005
Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R	Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss.	Molecular human reproduction	11	357-360	2005

Sakai N, Saito K, Kim HS, Kazusaka A, Ishizuka M, Funae Y, Fujita S	Importance of CYP2D3 in polymorphism of diazepam p-hydroxylation in rats.	Drug Metab Dispos	33(11)	1657- 1660	2005
Muzandu K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Nitric oxide enhances catechol estrogen-induced oxidative stress in LNCaP cells.	Free radical research	39(4)	389-398	2005
Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S	Effect of components of green tea extracts, caffeine and catechins on hepatic drug metabolizing enzyme activities and mutagenic transformation of carcinogens.	The Japanese journal of veterinary research	52(4)	185-192	2005
Ishizuka M, Takasuga T, Senthilkumar K, Tanikawa T, Fujita S	Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects.	Organohalogen compound	67	2435- 2436	2005
Muzandu K, El Bohi K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Lycopene and beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage.	The Japanese journal of veterinary research	52(4)	173-184	2005
El Bohi KM, Sabik L, Muzandu K, Shaban Z, Soliman M, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	Antigenotoxic effect of Pleurotus cornucopiae extracts on the mutagenesis of Salmonella typhimurium TA98 elicited by benzo[a]pyrene and oxidative DNA lesions in V79 hamster lung cells.	The Japanese journal of veterinary research	52(4)	163-172	2005
Shaban Z, Soliman M, El-Shazly S, El-Bohi K, Abdelazeez A, Kehelo K, Kim HS, Muzandu K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S	AhR and PPARalpha: antagonistic effects on CYP2B and CYP3A, and additive inhibitory effects on CYP2C11.	Xenobiotica	35(1)	51-68	2005

Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S	Effect of catechins on mutagenesis of Salmonella typhimurium TA 102 elicited by tert-butyl hydroperoxide (t-BuOOH).	J Vet Med Sci	67(1)	137-138	2005
Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H	MTHFR C677T polymorphism and Leiden mutation of factor V are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	266-271	2005
Kobashi G, Hata A, Shido K, Ohta K, Yamada H, Kato EH, Minakami H, Tamashiro H, Fujimoto S, Kondo K	Insertion/ deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and preeclampsia in Japanese patients.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	346-350	2005
Kobashi G, Ohta K, Shido K, Hata A, Yamada H, Minakami H, Tamashiro H, Fujimoto S, Kondo K	The egogram is a potent, independent risk factor for hypertension in pregnancy.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	302-306	2005
Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Wada S, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H	Failure of thromboprophylaxis in pregnancy caused by dual deficiencies of protein S and protein C.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	261-265	2005
Morikawa M, Cho K, Kataoka S, Kato EH, Yamada T, Yamada H, Minakami H	Magnetic resonance image findings of placental lake: report of two cases.	Prenatal diagnosis	25(3)	250-252	2005
Yamada H, Morikawa M	Recurrent miscarriage and embryonic loss (letter to the editor).	Human reproduction	20	2036-2037	2005
Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, Cho K, Yamada H, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H	Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	290-296	2005

平成17～19年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

山田秀人	妊娠・出産にかかわる疾患の治療と注意点—不育症・習慣流産—「妊産婦と薬物治療—EBM時代に対応した必須知識」	臨床婦人科産科	59(10)	625-627	2005
山田秀人, 敦賀律子, 平山恵美, 古田伊都子, 小橋元, 渥美達也, 小池隆夫, 水上尚典	妊娠中毒症と抗リン脂質抗体, 特集: 抗リン脂質抗体症候群	産婦人科の実際	54	567-578	2005
山田秀人	血液凝固異常合併妊娠の管理, 「産婦人科の実際ハイリスク合併妊婦の増加を考える—キャリーオーバー疾患管理のポイント」	産婦人科の実際	54	1235-1248	2005
山田秀人, 島田茂樹, 森川守, 西田竜太郎, 武田真光, 水上尚典	不育症と免疫グロブリン療法	産婦人科治療	91	169-177	2005
長和俊, 岡嶋覚, 内田雅也, 上田恵子, 小西祥平, 山田俊, 山田秀人, 水上尚典	慢性肺障害児の栄養管理	周産期医学	35	571-574	2005
森川守, 山田秀人, 山田俊, 平山恵美, 島田茂樹, 片岡宙門, 長和俊, 水上尚典	胎児尿膜管遺残の1例	周産期医学	35	875-877	2005
森川守, 山田秀人, 平山恵美, 片岡宙門, 島田茂樹, 渡利道子, 山田俊, 長和俊, 森本裕二, 水上尚典	脊髄損傷合併妊娠の1例	周産期医学	35	427-430	2005
Yamada H, Cho K, Yamada T, Minakami H	Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis.	Journal of the Hokkaido Obstetrical and Gynecological Society	48(1)	20-22	2005
Yamada H, Shimada S, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H	Divergence of natural killer cell receptor and related molecule in the decidua from sporadic miscarriage with normal chromosome karyotype.	Molecular human reproduction	11(6)	451-457	2005
Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H	Genetic factors of fetal growth restriction and miscarriage.	Seminars in thrombosis and hemostasis	31(3)	334-345	2005