

200907006B

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

ヒトパピローマウイルス持続感染制御に関する  
ゲノム医学からのアプローチ

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者：吉浦孝一郎  
長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

平成22年（2010年）4月

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

ヒトパピローマウイルス持続感染制御に関する  
ゲノム医学からのアプローチ

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

研究代表者：吉浦孝一郎  
長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授

平成22年（2010年）4月

## 目 次

<b>I. 総合研究報告書</b> -----	1
ヒトパピローマウイルス持続感染制御に関するゲノム医学からのアプローチ	
研究代表者：吉浦孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）	
分担研究者	
増崎 英明（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学・教授）	
中山 大介（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学・准教授）	
三浦 清徳（長崎大学医学部・歯学部附属病院産科婦人科学・講師）	
木住野 達也（長崎大学先端生命科学研究支援センター・遺伝子実験施設・准教授）	
近藤 新二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・薬物治療学・准教授）	
木下 晃（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・人類遺伝学・助教）	
<b>II. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	
平成19年度研究成果の刊行物に関する一覧表-----	26
平成20年度研究成果の刊行物に関する一覧表-----	30
平成21年度研究成果の刊行物に関する一覧表-----	34
<b>III. 研究成果の刊行物・別冊</b> -----	37

# 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）

平成19年度～平成21年度 総合研究報告書

ヒトパピローマウイルス持続感染制御に関するゲノム医学からのアプローチ

研究代表者：吉浦孝一郎（長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・教授）

研究要旨

本研究は、ヒト子宮頸癌の原因であるヒトパピローマウイルス（HPV）の持続感染に関わる、宿主（ヒト）側の遺伝要因を明らかにすることを第一の目的としている。また、目的達成のための試料収集時には、ヒト子宮頸癌および子宮頸部異形成の例で認められる HPV の型を明らかにし、それらをフォローアップすることによって、日本人における高リスク HPV の頻度を明らかにすることを第二の目的としている。

分担研究者

木住野 達也（長崎大学先端生命科学研究支援センター・遺伝子実験施設・准教授）

近藤 新二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・薬物治療学・准教授）

木下 晃（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・人類遺伝学・助教）

増崎 英明（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学・教授）

中山 大介（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学・准教授）

三浦 清徳（長崎大学医学部・歯学部附属病院産科婦人科学・講師）

A. 研究目的

本研究の目標は、子宮頸癌の発症リスクを高めているヒトの single nucleotide polymorphism (SNP) の検索を行い、SNP タイピングによって子宮頸癌検診の効率を高めること、またワクチン投与に関し科学的な基盤情報を得ることを目的とする。これは先進国のなかで子宮がん検診の受診率が低く、若年者の進行した子宮頸癌が増加している日本国の厚生医療に有益な情報をもたらす、本国の少子化対策の一環と位置づけられる。

子宮頸癌の発症は、ほとんど (>95%) がヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染 (HPV を体内から排除できない) によると考えられている。HPV 感染は、ほとんど全ての女性が経験すると考えられているが、90%以上 (あるいは、ほとんどすべて) が自然治癒すると考えられているのである。すなわち、子宮頸癌は HPV 感染を自然治癒できない集団からの発症するものであり、なぜ HPV 感染が持続感染する集団と HPV 感染が自然治癒する集団とに分かれるのかは明らかではない。このような事実の上で、HPV 感染が持続感染す

る集団をあらかじめ予測できる手段を明らかにできれば、子宮頸癌発症が予測可能となる。

今回の研究の最大目標は、HPV 感染が持続感染する集団と HPV 感染が自然治癒する集団を区別できる SNP を検索することである。しかも、HPV 感染と子宮頸癌発症の関連研究によるオッズ比は 100 を超えるものであり、目標とする“予測 SNP”は予測精度（感受性）が高く、予測特異度が高いものである可能性がある。いわゆる common disease（ありふれた病気）

## B. 研究方法

### 1. 試料収集システムの構築、HPV 感染患者試料収集

長崎大学医学部産婦人科学教室および関連病院の協力無くしては、本研究は成り立たない。細胞診、組織診の病理診断と関連づけながら収集するシステムティックな試料収集・管理システムを構築し、血液試料の収集のみならず、現在の子宮頸癌検診システムと HPV のタイピング情報も加味したベセスダシステムとの検討も兼ねるように考慮した。

### 2. 日本人にみられるヒトパピローマウイルス（HPV）の頻度算出

HPV 型判定は、アンプリコア®リニアアレイ HPV ジェノタイピングキット（Roche ダイアグノスティック社）を採用し、細胞診による異型度と HPV の型頻度との対応、あるいは組織診と HPV の型頻度との対応を行った。

の関連研究からえられる関連 SNP とは異なり、ほとんど HPV 持続感染を決定する単一遺伝子変化に近いものであると予想される。

ヒトの SNP の検索のためには、きちんと情報がリンク管理された試料の収集が絶対条件であり、研究初年度から、産婦人科学教室との連携による試料収集システムの構築、HPV 感染患者試料収集、HPV 型判定を行いつつ試料収集を行い、長崎県における HPV 感染の疫学的な調査もかねて研究を進めた。

### 3. GeneChip システムによるジェノタイピング

全ゲノム SNP ジェノタイピングは、Affymetrix 社製 GeneChip システムを用いて行った。Affymetrix 社により提示された手順に従い、48 試料を扱うプロトコールで行った。システムのスキナーによりシグナル取得後に BirdSead によって、タイピングを行った。

収集した試料から組織診断によって最終的に子宮頸癌と診断された 209 例のジェノタイピングを行い、一般集団対照集団として東京大学人類遺伝学教室の徳永勝士教授から 184 例の Genome-Wide Human SNP 6.0 Array 解析例を対照群として用いた。

ジェノタイピング結果は plink により関連解析を行い、plink による解析結果は haploview により図式化した。plink 解析の対象 SNP 選択の設定は、対照集団においてマイナーアレル頻度（MAF: minor allele frequency > 0.05 ,

Hardy-Weinberg 平衡検定 p-値 (HWE) > 0.005, SNP call rate > 0.97 に設定した。試料収集は、長崎大学ヒトゲノム・遺伝

子解析倫理委員会の承認を得て開始し、インフォームド・コンセントを書面で取得して研究を行った。

## C. 研究結果

### 1. 試料収集システムの構築, HPV 感染患者試料収集

長崎大学医学部産科婦人科教室関連病院の協力で、子宮頸部擦過細胞、頸管粘液および血液試料の収集・管理システムを整えた。長崎大学医学部・歯学部附属病院、長崎市民病院、日本赤十字社長崎原爆病院、佐世保市立総合病院、長崎済生会病院、田川市立病院の 6 箇所です料収集を行った。収集対象者は、主として子宮がん検診で子宮頸部細胞診異常（日母分類クラス IIIa 以上、ベセスダシステム LSIL 以上）を指摘されて研究開始時点でフォローアップされていた症例群と妊婦（産後 1 か月まで）を対象とした。それらに精密検査としてコルポスコピー検査を施行し、子宮頸部異形成を指摘された群、妊婦群、そして持続感染者と見なせる子宮頸癌発症者（手術後の患者も含む）の 3 群に分類した。子宮頸部異形成と診断された群は、フォローアップすることによって HPV 感染の消失を確認できる群である。妊婦は、いわゆる長崎の一般女性集団における HPV の頻度算定が可

能であるので、子宮頸部異形成を指摘された群に認められる HPV の型と比較するための基本データとして非常に重要である。実際の HPV 型判定は、シンレイヤ法による細胞診も含めてエスアールエル (SRL) と共同して行っている。平成平成 22 年 1 月 23 日までに延べ 1,315 例を収集し、一ヶ月平均 50 例弱から試料収集を行っている。臨床病名による内訳は、妊婦（産後 1 か月まで）が 19%、異形成が 59%、上皮内癌（治療後も含む）が 9%、子宮頸癌（扁平上皮癌、治療後も含む）が 8%、その他の癌（腺癌や子宮体癌を含む）が 3%、病名不明が 3%であった（図 1）。

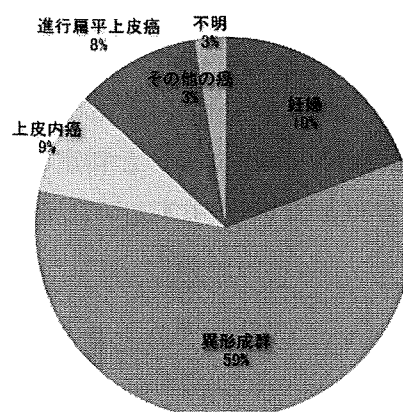


図1 臨床病名による内訳

### 2. 日本人にみられるヒトパピロームウイルス (HPV) の頻度算出

延べ 1,315 例のうち、子宮頸部細胞診および HPV 型検査をうけた例が 813 例(重

複は1とする)あり、そのうち妊婦が144人であった。妊婦144人中HPV感染を認めたものは52人(36%)であり、その平均年齢は29歳であった。HPV型の分布を図2に示す。妊婦においてはHPV16型(10%)と52型(10%)が同数で、最も多く検出された型であり、3番目にHPV31型(6%)、以下18型、58型と続く。妊婦が長崎の一般女性集団のHPV型頻度を算定するのに適している理由としては、生殖年齢層のなかで、一定のsexual activityを見込む事ができる点である。本来の一般集団女性HPV感染の型別頻度(陰性も含めて)の算出には、一般検診で受診する集団を対象とすべきであるが、本研究はそれをめざした研究計画ではないので、今回は妊婦集団で代用した。

一方、研究参加の最初の時点での子宮頸部細胞診でLSIL(low grade squamous intraepithelial lesion)と判定された130人のHPV型分布を図3aに、HSIL(high grade squamous intraepithelial lesion)と判定された136人の分布を図3bに、SCC(Squamous cell carcinoma)と判定された71人の分布を図3cに示す。LSIL群の

性率は99%(136人中135人)で平均年齢は41歳、SCC群では陽性率が94%(77人中73人)で平均年齢が57歳であった。胞診異常の3群におけるHPVの型分布は、LSIL群においては妊婦群と似た傾向があり、HPV52型が最も多く(11%)、次に16型(10%)、56型(9%)と続く。しかし、HSIL群とSCC群では、型分布に違いが現れる。両群では上位2位の型は、HPV16型、52型とLSIL群と変わりはないが、頻度はHSIL群で16型が29%、SCC群では39%と上昇し、52型の頻度はHSIL群で15%、SCC群で11%と16型の頻度の2分の1以下となる。HSIL、SCC群では58型も52型と同程度の頻度が見られ、病変進行に関わる重要な型であることが分かる。また、LSIL群において3番目に多い型であるHPV56型の感染はHSIL群とSCC群ではほとんどみられなくなっている。最後に組織診でCIN3以上(高度異形成および上皮内癌、浸潤癌)と診断された症例の年齢をHPV16型と52型別に図4に示す。HPV16型では20代の症例もあり30代が発症の最頻ピークであるのに対して、HPV52型では40代がピークで、70代以上では

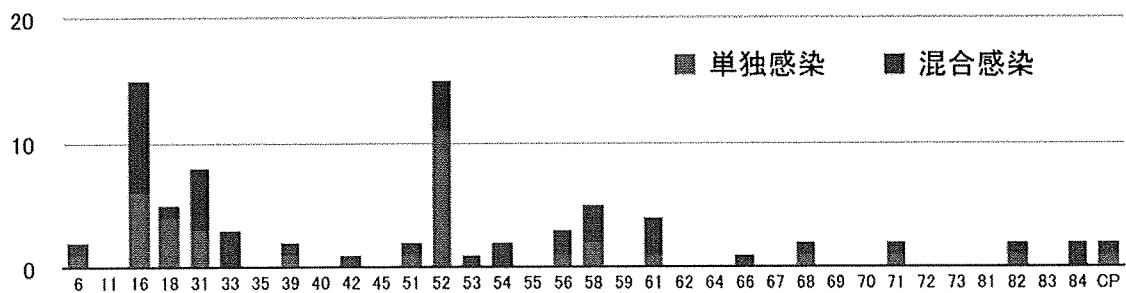


図2 妊婦初回検査時のHPV-DNA型分布

HPV感染陽性率は95%(130人中123人)で平均年齢は37歳、HSIL群のHPV感染陽

HPV16型より多く認められる。



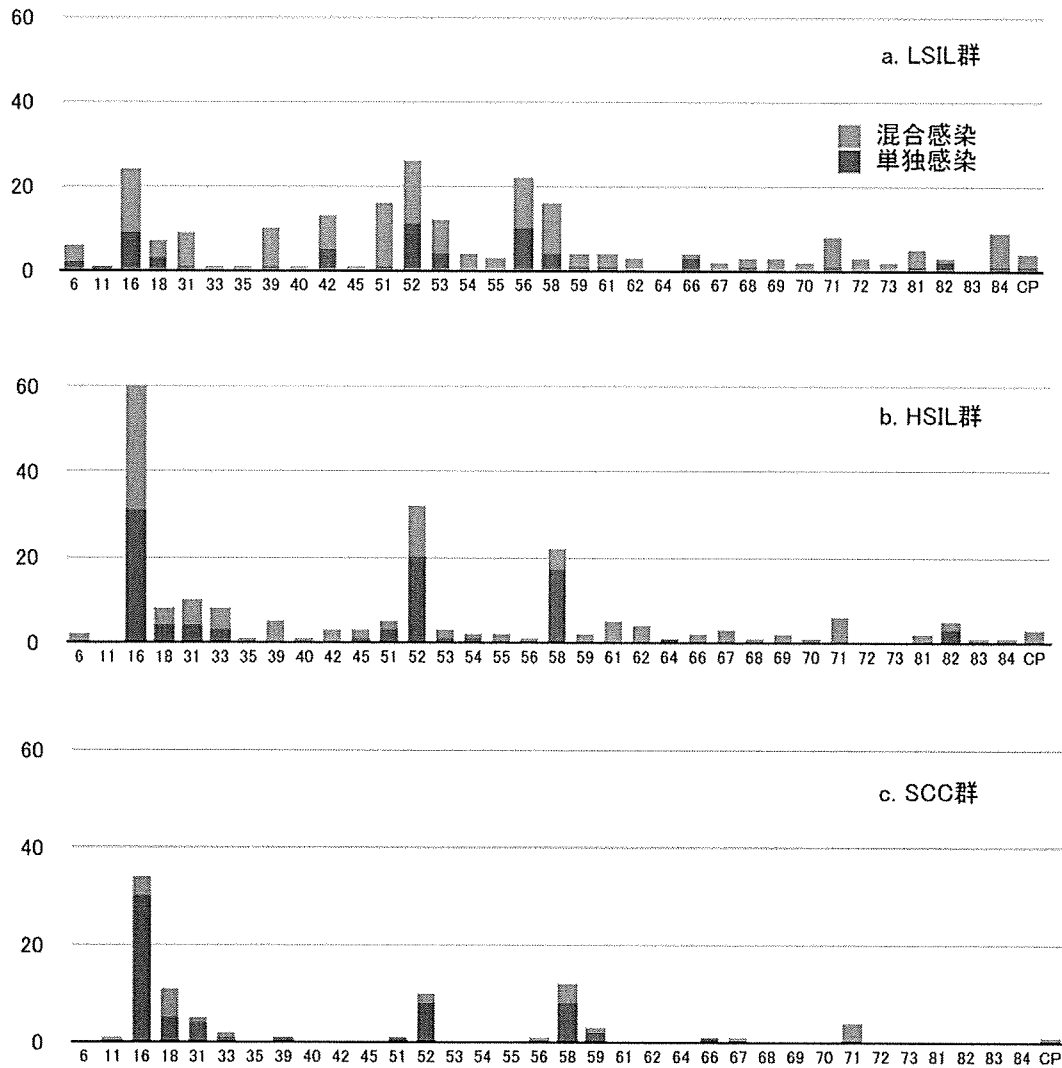


図3 a.LSIL群のHPV-DNA型分布、b.HSIL群の群のHPV-DNA型分布、c.SCC群のHPV-DNA型分布

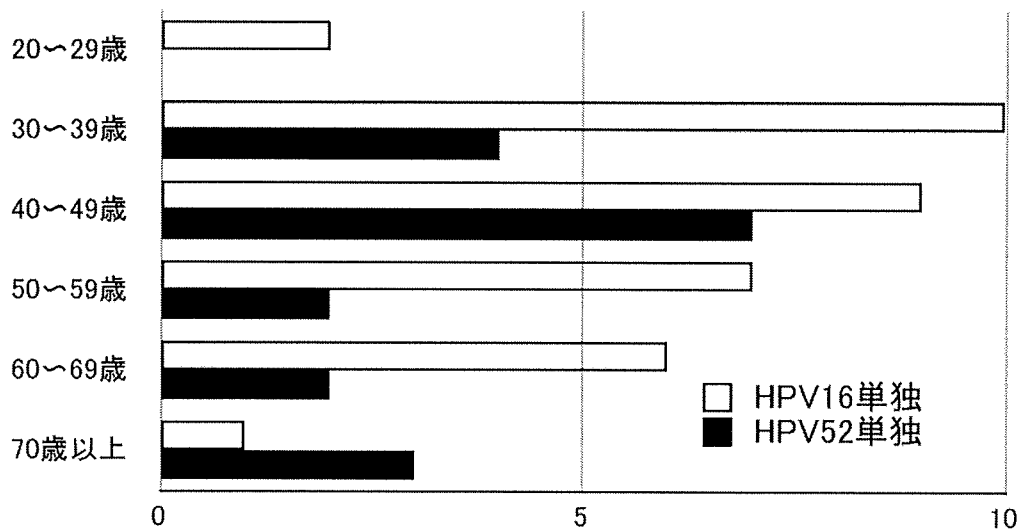


図4 CIN3以上におけるHPV16型感染例とHPV52型感染例の年齢分布

### 3. 長期フォローアップによる HPV 排除

細胞異形性を指摘されて受診し初回に HPV 感染陽性で、1年以上フォローアップした患者が62例ある。これらの患者の HPV 感染状況は、一年後に陽性であった例が51例(82%)、陰性となった例が11例(18%)であった。すなわち、HPVが消失した例は、一年後で18%である。一般に、HPV感染から一年後に HPV は、80%が消失するといわれているが、我々のデータは異なっている。

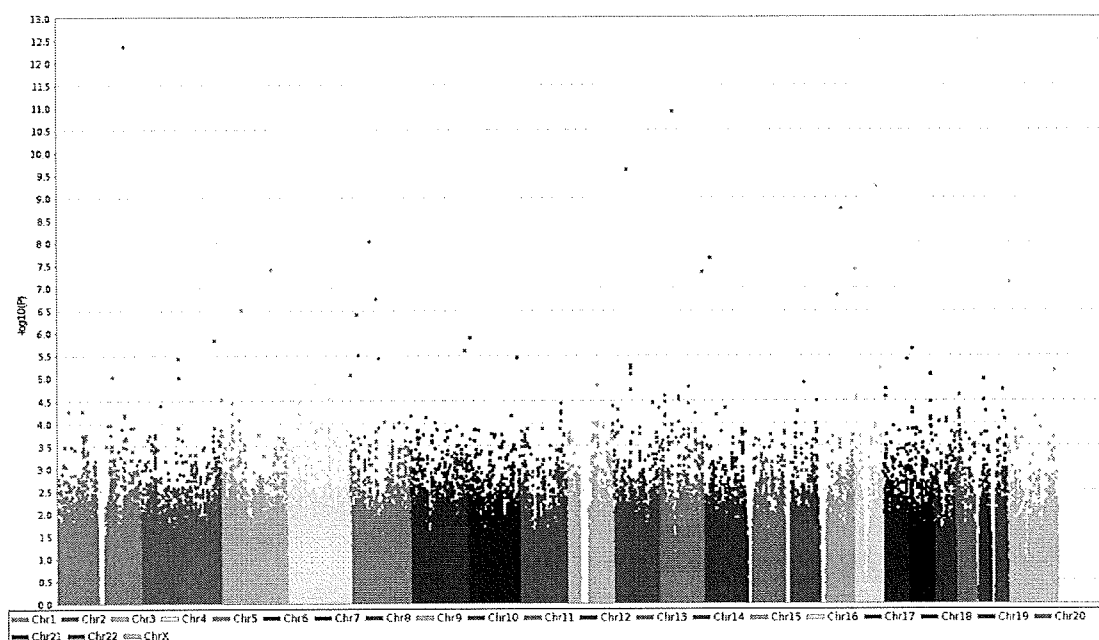
### 4. 関連解析

Affymetrix 社の Genome-Wide Human SNP 6.0 Array を使った全ゲノム SNP タイピングを行い、plink によって子宮頸癌 209 例と一般集団対照集団 184 例の比較関連解析を行い、結果は haploview により図式化した。

### D. 考察

本研究課題の目標である「ヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP もしくは CNV 探索」は、試料収集が律速段階であり、最も重要視される点である。本年度までに頸癌確定症例(手術治療後も含め)を209例収集した。

2009年12月より日本でも発売された子宮頸癌予防ワクチンは、HPV16型と18型、2つの型を対象とした免疫抗体を獲得させるように設計されたものである。今回、長崎における HPV 型分布をみると、確かに HPV16型は子宮頸部細胞診判定で高度扁平上皮内病変を推定する HSIL 群や子宮頸癌を推定する SCC 群で最も多く認められる型(29~39%)であるが、18型(4~13%)の寄与は、HPV52型(11~15%)や58型(11%)と比べて小さい。HSIL 群と SCC 群をあわせると、HPV52型と58型に感染している割合は26%にのぼり、本邦で使用されている子宮頸癌予防ワク



チンでは、抗原に対する交差反応を考慮しても 3 割程度の子宮頸癌は予防できない。そのため、ワクチン発売後も子宮頸部細胞診の子宮頸癌予防意義は極めて重要である。また、今後の日本における子宮頸癌ワクチンの効果についても、16 型・18 型のみならず、52 型・58 型にも注意をはらった前向きのコホート研究が必要である。

HSIL および SCC において、HPV の単独感染が多くなり clonal な感染に至っている。このことは、おそらく体内から HPV の排除が出来ずに、最終的に HPV が残存し続けた結果であろうと思われる。つまり、子宮頸癌へいたる段階では、high risk group HPV の感染と HPV 体内排除機構のいずれもが関与していると考えられる。

HPV 型別の子宮頸部上皮のガンへの進行度は、異なることが図 4 から推察される。HPV16 型は、短い期間に進行し若くして頸癌まで進行する可能性があるのに対し、HPV52 型による病変の進行は、緩やかに進行するのであるであろう。

一年以上のフォローアップデータによると、HPV の消失は、18%にしか認められない。おそらく、我々のフォローした患者は、最初に細胞異形性を指摘された患者群であり、HPV 排除機構が弱い群である可能性が高い。一般集団でのフォローアップデータは、なかなか入手することは困難だが、少なくとも検診によって細胞異形性を指摘された患者は、自然治癒には時間がかかる可能性があることを念頭に置いて経過観察する必要がある。

今後、本邦における子宮がん検診でもベセスダシステムの導入が普及していく

と予想されるが、本研究を継続することでその安全性と有益性が確認されるものと考えられる。さらに本研究は、日本版の HPV タイピングを併用した子宮がん検診システムの構築、子宮がん予防対策としてのワクチン開発および接種システムの構築につながり、日本国における少子化対策および国民の健康福祉に有用な情報をもたらさすものである。

大目標であった子宮頸癌になりやすい傾向があるかないかを決定する SNP の探索は、まだ、途中の段階である。最終年度である本年度までに、子宮頸癌発症患者 209 名を収集し、遺伝子型を決定して対照 184 名と比較した。まだ、1st screening が終了した段階であり、極端に低い P-値を示す SNP があるが、これらを確認しながら本当に関連した SNP の特定を進める。

## E. 結論

本邦における子宮がん検診において、今後ベセスダシステムの導入が普及していくと予想されるが、本研究を継続することでその安全性と有益性が確認されるものと考えられる。

本邦で使用されている子宮頸癌予防ワクチンによって、HPV52 型の感染防御が可能か否かについては、今後大いに議論されまた、前向きコホート研究が必要である。

高リスク型ヒトパピローマウイルス持続感染制御にかかわる SNP もしくは CNV 探索に向けて、目標に向けて試料収集が順調に進んだ。まだ、解析途中であるが、研究を完成させるべく進めていき

たい。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sato D, Kawara H, Shimokawa O, Harada N, Tonoki H, Takahashi N, Imai Y, Kimura H, Matsumoto N, Ariga T, Niikawa N, Yoshiura K. A girl with Down syndrome and partial trisomy for 21pter-q22.13: A clue to narrow the Down syndrome critical region. *Am J Med Genet partA* 146A(1): 124-127, 2008.
2. Wu LQ, Long Z, Liang DS, Harada N, Pan Q, Yoshiura K, Xia K, Dai HP, Niikawa N, Xia JH: Pre- and postnatal overgrowth in a patient with proximal 4p deletion. *Am J Med Genet partA* 146A(6): 791-794. 2008.
3. Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, Miura S, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Moriuchi H, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N. Lack of *C20orf133* and *FLRT3* mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. *J Med Genet* 45(7): 479-480. 2008.
4. Kuniba H, Sato D, Yoshiura K, Ohashi H, Kurosawa K, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Nagai T, Okamoto N, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Niikawa N. No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet partA* 146A(14): 1893-1896. 2008.
5. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Increased level of cell-free placental mRNA in a subgroup of placenta previa that needs hysterectomy. *Prenat Diagn* 28(9): 805-809. 2008.
6. Nakashima M, Tsuda M, Kishino T, Kondoh S, Kinoshita A, Shimokawa O, Niikawa N, Yoshiura K. The accuracy of SNP genotyping using genomic DNA extracted from finger nail: Comparison with blood. *Clin Chem* 54(10): 1746-1748. 2008.
7. Nakashima M, Nakano M, Hirano A, Kishino T, Kondoh S, Miwa N, Niikawa N, Yoshiura K. Genome-wide linkage analysis and mutation analysis of hereditary congenital blepharoptosis in a Japanese family. *J Hum Genet* 53(1): 34-41, 2008.
8. Oishi H, Moriyama S, Kotera K, Miura K, Masuzaki H. First case of liposarcoma arising from the fallopian tube: A case report and review of the literature. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 34 (4 pt 2): 713-716, 2008.
9. Shimada T, Miura K, Gotoh H, Nakayama D, Masuzaki H. Management of prenatal ovarian cysts. *Early Hum Dev* 84(6): 417-420, 2008.
10. Hamada T, Hirose R, Kosaka T, Taniguchi K, Noguchi M, Kihara T, Egashira M, Tagawa M, Miura K, Masuzaki H, Tajima Y, Hayashi T, Kanematsu T. Giant cystic

- meconium peritonitis associated with a cloacal anomaly: case report. *Journal of Pediatric Surgery* 43(3): E21-E23, 2008.
11. Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Shimada T, Tanigawa T, Yoshida A, Nakayama D, Masuzaki H. Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? : A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. *J Hum Genet* 53(8): 688-693, 2008.
  12. Yoshida A, Miura K, Nakayama D, Masuzaki H. Correlation between preeclampsia and prevalence of polymorphism of angiotensinogen, methylenetetrahydrofolate reductase and factor V, prothrombin genes among Japanese women. *Act Med Nagasaki* 53 : 37-41, 2008.
  13. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol* 60(5): 383-404, 2008.
  14. Khan KN, Kitajima M, Imamura T, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod*.23(10): 2210-2219, 2008.
  15. Sato D, Kawara H, Shimokawa O, Harada N, Tonoki H, Takahashi N, Imai Y, Kimura H, Matsumoto N, Ariga T, Niikawa N, Yoshiura K. A girl with Down syndrome and partial trisomy for 21pter-q22.13: A clue to narrow the Down syndrome critical region. *Am J Med Genet partA* 146A(1): 124-127, 2008.
  16. Wu LQ, Long Z, Liang DS, Harada N, Pan Q, Yoshiura K, Xia K, Dai HP, Niikawa N, Xia JH: Pre- and postnatal overgrowth in a patient with proximal 4p deletion. *Am J Med Genet partA* 146A(6): 791-794. 2008.
  17. Kuniba H, Tsuda M, Nakashima M, Miura S, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Moriuchi H, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Kinoshita A, Yoshiura K, Niikawa N. Lack of *C20orf133* and *FLRT3* mutations in 43 patients with Kabuki syndrome in Japan. *J Med Genet* 45(7): 479-480. 2008.
  18. Kuniba H, Sato D, Yoshiura K, Ohashi H, Kurosawa K, Miyake N, Kondoh T, Matsumoto T, Nagai T, Okamoto N, Fukushima Y, Naritomi K, Matsumoto N, Niikawa N. No mutation in RAS-MAPK pathway genes in 30 patients with Kabuki syndrome. *Am J Med Genet partA* 146A(14): 1893-1896. 2008.
  19. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Increased level of cell-free placental mRNA in a subgroup of placenta previa that needs hysterectomy. *Prenat Diagn* 28(9): 805-809. 2008.
  20. Nakashima M, Tsuda M, Kishino T, Kondoh S, Kinoshita A, Shimokawa O,

- Niikawa N, Yoshiura K. The accuracy of SNP genotyping using genomic DNA extracted from finger nail: Comparison with blood. *Clin Chem* 54(10): 1746-1748. 2008.
21. Nakashima M, Nakano M, Hirano A, Kishino T, Kondoh S, Miwa N, Niikawa N, Yoshiura K. Genome-wide linkage analysis and mutation analysis of hereditary congenital blepharoptosis in a Japanese family. *J Hum Genet* 53(1): 34-41, 2008.
  22. Oishi H, Moriyama S, Kotera K, Miura K, Masuzaki H. First case of liposarcoma arising from the fallopian tube: A case report and review of the literature. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 34 (4 pt 2): 713-716, 2008.
  23. Shimada T, Miura K, Gotoh H, Nakayama D, Masuzaki H. Management of prenatal ovarian cysts. *Early Hum Dev* 84(6): 417-420, 2008.
  24. Hamada T, Hirose R, Kosaka T, Taniguchi K, Noguchi M, Kihara T, Egashira M, Tagawa M, Miura K, Masuzaki H, Tajima Y, Hayashi T, Kanematsu T. Giant cystic meconium peritonitis associated with a cloacal anomaly: case report. *Journal of Pediatric Surgery* 43(3): E21-E23, 2008.
  25. Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Shimada T, Tanigawa T, Yoshida A, Nakayama D, Masuzaki H. Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? : A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. *J Hum Genet* 53(8): 688-693, 2008.
  26. Yoshida A, Miura K, Nakayama D, Masuzaki H. Correlation between preeclampsia and prevalence of polymorphism of angiotensinogen, methylenetetrahydrofolate reductase and factor V, prothrombin genes among Japanese women. *Act Med Nagasaki* 53 : 37-41, 2008.
  27. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Immunopathogenesis of pelvic endometriosis: role of hepatocyte growth factor, macrophages and ovarian steroids. *Am J Reprod Immunol* 60(5): 383-404, 2008.
  28. Khan KN, Kitajima M, Imamura T, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Toll-like receptor 4-mediated growth of endometriosis by human heat-shock protein 70. *Hum Reprod.*23(10): 2210-2219, 2008.
  29. Yamasaki-Ishizaki Y, Kayashima T, Mapendano CK, Soejima H, Ohta T, Masuzaki H, Kinoshita A, Urano T, Yoshiura K, Matsumoto N, Ishimaru T, Mukai T, Niikawa N, Kishino T. Role of DNA methylation and histone H3 lysine 27 methylation in tissue-specific imprinting of mouse Grb10. *Mol Cell Biol.* 27(2): 732-742, 2007.
  30. Sato D, Shimokawa O, Harada N, Olsen OE, Hou JW, Muhlbauer W, Blinkenberg E, Okamoto N, Kinoshita A, Matsumoto N, Kondo S, Kishino T, Miwa N, Ariga T,

- Niikawa N, Yoshiura K. Congenital arhinia: Molecular-genetic analysis of five patients. *Am J Med Genet A*. 143(6): 546-552, 2007.
31. Miura K, Yoshiura K, Miura S, Shimada T, Yamasaki K, Yoshida A, Nakayama D, Shibata Y, Niikawa N, Masuzaki H. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. *Hum Genet*. 121 (5): 631-633, 2007.
  32. Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Harada N, Kanai K, Konishi T, Yasuda A, Matsuura M, Kato N, Yoshiura K, Niikawa N. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Genet*. 52(4): 334-341, 2007.
  33. Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura K, Shimada T, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Circulating cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for twin-twin transfusion syndrome. *Clin Chem*. 53(6): 1167-1168, 2007.
  34. Sato D, Liang D, Wu L, Pan Q, Xia K, Dai H, Wang H, Nishimura G, Yoshiura K, Xia J, Niikawa N. A syndactyly type IV locus maps to 7q36. *J Hum Genet*. 52(6): 561-564, 2007.
  35. Sakurai A, Onishi Y, Hirano H, Seigneuret M, Obanayama K, Kim G, Liew EL, Sakaeda T, Yoshiura K, Niikawa N, Sakurai M, Ishikawa T. Quantitative structure--activity relationship analysis and molecular dynamics simulation to functionally validate nonsynonymous polymorphisms of human ABC transporter ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1). *Biochemistry*. 46(26): 7678-7693, 2007.
  36. Dateki S, Kondoh T, Nishimura G, Motomura K, Yoshiura K, Kinoshita A, Kuniba H, Koga Y, Moriuchi H. A Japanese patient with a mild Lenz-Majewski syndrome. *J Hum Genet*. 52(8): 686-689, 2007.
  37. Shiels A, Bennett TM, Knopf HL, Yamada K, Yoshiura K, Niikawa N, Shim S, Hanson PI. CHMP4B, a novel gene for autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q. *Am J Hum Genet*. 81(3): 596-606, 2007.
  38. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Kubota Y, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, Fukushima Y, Bohring A, Opitz JM, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K. Mutations in CD96, a member of the immunoglobulin superfamily, cause a form of the C (Opitz trigonocephaly) syndrome. *Am J Hum Genet*. 81(4): 835-841, 2007
  39. Fukusaki T, Ohara N, Hara Y, Yoshimura A, Yoshiura K. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe

- periodontitis in the Japanese population. *J Periodontal Res.* 42(6): 541-545, 2007.
40. Nakayama D, Masuzaki H, Miura K, Hiraki K, Yoshimura S, Ishimaru T. Effect of placenta previa on blood loss in second-trimester abortion by labor induction using gemeprost. *Contraception.* 75: 238-240. 2007.
41. Shimada T, Miyashita M, Miura S, Nakayama D, Miura K, Fukuda M, Masuzaki H. Genital human papilloma virus infection in mentally-institutionalized virgins. *Gynecologic Oncology* 106: 488-489. 2007.
42. Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. *Prenat Diagn.* 27: 1039-1044. 2007.
43. 三浦清徳、増崎英明 Nuchal translucency: NT 長崎市医師会報 43巻 (11号), 32-34, 2009
44. 三浦清徳 Severe preterm IUGR における confined placental mosaicism の関与 -特に周産期から出生後 12 ヶ月について- 第 27 回周産期シンポジウム記録集 29-29 2009.
45. 三浦清徳、山崎健太郎、三浦生子、中山大介、増崎英明 TTTS のリスクを推定する分子診断法の確立を目指して-母体血漿中胎盤由来 mRNA を用いた検討- 日本産婦人科・新生児血液学会誌 vol18, 107-113, 2009
46. 谷川輝美、三浦清徳、吉田敦、中山大介、増崎英明 胎児死亡例からみた常位胎盤早期剥離の検討 日本産婦人科・新生児血液学会誌 vol18, 13-17, 2009
47. 中山大介、三浦清徳、増崎英明 (地域における母体救急搬送体制と問題点 5) 長崎県 臨床婦人科産科 医学書院 第 64 巻 第 1 号 82-87, 2010
48. 三浦清徳, 新川詔夫: Wolf-Hirschhorn 症候群と猫なき症候群 別冊領域別症候群シリーズ No7. 『循環器症候群 (IV)』第 2 版 (日本臨床) 332-335, 2008
49. 三浦清徳, 新川詔夫: 21 トリソミー症候群, 18 トリソミー症候群, 13 トリソミー症候群, Turner 症候群 別冊領域別症候群シリーズ No7. 『循環器症候群 (IV)』第 2 版 (日本臨床) 336-341, 2008.
50. 三浦清徳, 増崎英明: 今月の臨床 不妊治療と多胎/不妊治療と双胎妊娠発生機序 臨床婦人科産科 62 巻: 3 号: 247-253, 2008.
51. 三浦生子, 三浦清徳, 吉田敦, 山崎健太郎, 増崎英明 母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA の同定とその臨床的意義 産婦人科の実際 57 巻: 8 号: 1315-1320, 2008.
52. 三浦清徳, 増崎英明 Assisted Reproductive Technology におけるキメラ発生の危険性 哺乳動物卵子学会誌 25 巻 206-212, 2008.
53. 三浦清徳, 増崎英明 周産期医療における胎児・胎盤由来 cell-free DNA/mRNA の臨床的意義とその応用 週刊 医学のあゆみ 第 225 巻: 9 号: 963-969, 2008.



54. 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 吉田敦, 平木宏一, 中山大介, 増崎英明: Discordant twins の病態に関する検討 産婦人科の実際第 57 巻: 10 号: 1575-1581, 2008.
55. 長谷川史郎, 増崎英明: 「出生前診断をめぐる諸問題一座長のまとめ」 日本周産期新生児学会誌 44: 877, 2008.
56. 吉田敦, 増崎英明: 癒着胎盤の術前診断に関する検討 産婦人科の実際 57 (12): 2021-2026, 2008
57. 吉田敦, 増崎英明: 妊娠高血圧症候群の発症および重症化の予知 産婦人科の実際 57(6): 1021-1026, 2008.
58. 牛嶋公生, 和氣徳夫, 増崎英明, 他: 婦人科癌化学療法時の悪心・嘔吐に対するインジセロトン塩酸塩の有効性および安全性. 癌と化学療法 35: 1169-1173, 2008.
59. 増崎英明 妊娠中・末期の超音波診断 産婦人科治療 96 巻: 229-234, 2008.
60. 増崎英明 妊娠初期における超音波検査 38 巻: 90-93, 2008.
61. 増崎英明 超音波検査のコツ 75 巻: 83-85, 2008.
62. 嶋田貴子, 増崎英明 妊婦における子宮頸部細胞診と子宮頸癌 ペリネイタルケア 27 巻: 2-5, 2008.
63. 藤本洋子, 増崎英明 卵巣腫瘍合併妊娠 ペリネイタルケア 27 巻: 114-117, 2008.
64. 中山大介, 増崎英明 子宮筋腫合併妊娠 ペリネイタルケア 27 巻: 226-229, 2008.
65. 宮本正史, 増崎英明 子宮頸管無力症 ペリネイタルケア 27 巻: 341-343, 2008.
66. 福田久信, 増崎英明 前期破水, 早産, 絨毛膜羊膜炎 ペリネイタルケア 27 巻: 436-439, 2008.
67. 浜崎哲史, 増崎英明 子宮動脈血流速度波形を用いた妊娠高血圧症候群の発症・重症化予測 ペリネイタルケア 27 巻: 542-545, 2008.
68. 吉田 敦, 増崎英明 前置胎盤・前置血管 ペリネイタルケア 27 巻: 650-653, 2008.
69. 吉村秀一郎, 増崎英明 常位胎盤早期剥離・DIC ペリネイタルケア 27 巻: 748-751, 2008.
70. 宮村庸剛, 増崎英明 羊水過多・過少 ペリネイタルケア 27 巻: 848-851, 2008.
71. 東 瞳, 増崎英明 胎位異常 (骨盤位) ペリネイタルケア 27 巻: 960-963, 2008.
72. 後藤英夫, 増崎英明 帝王切開既往例における子宮破裂の予測 ペリネイタルケア 27 巻: 1064-1067, 2008.
73. 谷川輝美, 増崎英明 妊娠中の深部静脈血栓症 ペリネイタルケア 27 巻: 1162-1165, 2008.
74. 山崎健太郎, 増崎英明 IUGR(胎児発育不全) ペリネイタルケア 28 巻: 6-9, 2009.
75. 中山大介, 増崎英明 巨大児 ペリネイタルケア 28 巻: 112-115, 2009.
76. 吉田至剛、三浦清徳、中山大介、増崎英明: 特集 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会/Nuchal translucency の臨床的意義および問

題点とその対応 産婦人科の実際  
56巻 第5号 781-785, 2007

77. 三浦清徳、増崎英明：画像で見る産科学/多胎妊娠における膜性診断の役割  
ペリネイタルケア 26巻 9号  
862-865, 2007
78. 三浦清徳：(5) 双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討  
日本産科婦人科学会雑誌 第59巻 第10号 1814-1825, 2007
79. 三浦清徳、増崎英明、石丸忠之：母体血中に流入する胎盤由来 cell-free DNA/mRNA の臨床応用  
臨床検査 51巻 13号 1691-1697, 2007

## 2. 学会発表

### <国際学会>

**The American Society of Human Genetics, 59<sup>th</sup> Annual Meeting, Honolulu, Hawaii, October 20-27, 2009.**

916/W The presence of cell-free male DNA in the plasma from non-pregnant women with scleroderma. Higashijima A, Yamasaki K, Miura K, Nakayama D, Yoshiura K, Masuzaki H

1106/W: The difference of HPV (human papillomavirus) DNA genotypes may influence the speed of carcinogenesis in cervical squamous intraepithelial lesions among Japanese patients. Yakamaski K, Miura K, Miura S, Shimada T, Fujishita A, Samashima T, Murakami M, Yoshiura K, Masuzaki H.

1292/W: Intracystic papillary carcinoma of breast harbors significant genomic

alteration compared with intracystic papilloma: Genome-wide copy number and LOH analysis using high-density single-nucleotide polymorphism arrays. Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe N, Yoshiura K, Niikawa N,

1377/W: DNA array-based copy number analysis in chorionic villus samples (CVS) of spontaneous abortions with normal karyotypes. Yamada T, Ohra T, Hosoki K, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Yoshiura K, Minakami H, Niikawa N

1613/T/Poster Board 162 Discordant increased nuchal translucency thickness in monozygotic twin is a possible predictor of severe TTTS. S. Abe, K. Miura, K. Yamasaki, Y. Ikeda, H. Masuzaki.

1619/T: Microarray-based analysis using cell-free mRNA in pregnant women has a potential to estimate a placental status. Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Higashijima A, Abe S, Yoshiura K, Niikawa N, Masuzaki H.

1985/T: Brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 and 18p11: Linkage analysis with clipped fingernail DNA on SNP array. Kuniba H, Oikawa M, Kondoh T, Kinoshita A, Moriuchi H, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K.

2892/F: Resequencing of the whole candidate region for 16q22-linked spinocerebellar ataxia in Japanese individuals using next-generation sequencing. Kaname T, Tsukahara M, Yanagi K, Fujimori K, Kikuzato I, Teruya M, Imada Y, Nezu M,

Yabo S, Sato Y, Miwa Y, Hirano T, Hirano R, Takashima H, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K.

**American Psychiatric Association, 161st annual meeting, Washington DC, USA, May3-8, 2008.**

Linkage analysis and mutation analysis in Paroxysmal kinesigenic choreoatetosis (PKC). Taeko Kikuchi, Naohiro Kurotaki, Akira Imamura, Koh-ichiro Yoshiura, Norio Niikawa, Hiroki Ozawa.

**The European Human Genetics Conference 2008, Barcelona, Spain, May 31 - June 3, 2008.**

P05.020: Functional analysis of CD96, a causative gene for a form of C (Opitz trigonocephaly) syndrome. T. Kaname, K. Yanagi, Y. Chinen, Y. Makita, N. Okamoto, K. Kurosawa, H. Maehara, Y. Fukushima, A. Bohring, J. M. Opitz, K. Yoshiura, N. Niikawa, K. Naritomi

P06.038: A strong association of axillary osmidrosis with genotype of the ABCC11 gene defining the earwax type. M. Tsuda, N. Miwa, M. Nakashima, M. Nakano, M. Nakashima, K. Yoshiura, T. Ohta, N. Niikawa.

**The 2008 EAUHGS Symposium & the 8<sup>th</sup> EAUHGS Annual Meeting, Sapporo, Japan, July 19, 2008.**

A strong association of axillary osmidrosis

with genotype of the ABCC11 gene defining the earwax type. Masayoshi Tsuda, Nobutomo Miwa, Motoi Nakano, Mitsuko Nakashima, Koh-ichiro Yoshiura, Tohru Ohta, and Norio Niikawa.

A missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding immunoglobulin domain IIIb of *FGFR1* causes Kallmann syndrome. Kiyonori Miura, Shoko Miura, Kentaro Yamasaki, Koh-ichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki

Discordant nuchal translucency thickness in mono chorionic twins may be an early finding of TTTS. Kentaro Yamasaki, Yuichiro Ikeda, Kiyonori Miura, Shoko Miura, Shigo Yoshida, Takako Shimada, Terumi Tanigawa, Daisuke Nakayama and Hideaki Masuzaki

**The 6th Korea-Japan Ultrasound Symposium ( Kawagoe Clinic, Saitama Medical University, November 1, 2008)**

Discordant nuchal translucency thickness in mono chorionic twins may be an early finding of TTTS. Kentaro Yamasaki, Yuichiro Ikeda, Kiyonori Miura, Shoko Miura, Shigo Yoshida, Takako Shimada, Terumi Tanigawa, Daisuke Nakayama and Hideaki Masuzaki

A case of a fetus with giant Sacrococccageal teratoma (SCT) , the timing of delivery was successfully decided by ultasonographic findings. Atsushi Yoshida, Yuko Matsumoto, Kentaro Yamasaki, Masayuki Obatake, Masanori Egashira, Hideaki Masuzaki

**The international symposium in the 7<sup>th</sup> Annual Meeting of the East Asian union of Human Genetic Society, Dec 7-8, Changsha, China, 2007**

Identification of the earwax gene, *ABCC11*, and its function. Yoshiura K.

**The American Society of Human Genetics, 57<sup>th</sup> Annual Meeting**

**San Diego, California, October 23-27, 2007**

536/T: Origin and mechanisms of formation of Fwtus-infetu: Two cases with genotype and methylation analysis. Miura S, Miura K, Yoshiura K, Hirahara F, Yamanaka M, Niikawa N, Masuzaki H.

540/T: Deficiency of a member of the immunoglobulin superfamily causes a form of C (Opitz trigonocephaly) syndrome. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, Maehara H, Owan I, Kanaya F, Oike Y, Yamamoto T, Kurosawa K, Fukushima Y, Opitz JM, Yoshiura K, Niikawa N, Naritomi K.

1272/F: Novel CHMP4B mutations underlie autosomal dominant cataracts linked to chromosome 20q. Shiels A, Bennett TM, Knopf HLS, Yamada K, Yoshiura K, Niikawa N, Shim S, Hanson PI.

2419/T: Circulation cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for twin-twin transfusion syndrome. Miura K, Yoshiura K, Miura S,

Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H.

2524/W: Search for genomic alterations in monozygotic twins discordant for cleft lip and palate. Kimani JW, Yoshiura K, Murray JC.

**The 14<sup>th</sup> World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases, 2007/11/11-14 FUKUOKA, JAPAN**

Clinical applications of hCG-mRNA quantification in choriocarcinoma. Yamasaki K, Miura K, Miura S, Moriyama S, Gunjigake H, Masuzaki H.

<国内学会>

**第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 (京都) 2009 年 4 月 3 日-5 日**

母体血に流入する胎盤特異的 miRNA の網羅的スクリーニング. 三浦清徳, 三浦生子, 山崎健太郎, 吉田敦, 嶋田貴子, 中山大介, 増崎英明

TTTS 発症の推定に母体血漿中の胎盤由来 mRNA 定量化は有用か? 三浦生子, 三浦清徳, 山崎健太郎, 池田裕一郎, 三浦生子, 吉田敦, 中山大介, 増崎英明

自己免疫疾患におけるマイクロキメリズムの関与. 東島愛, 山崎健太郎, 三浦清徳, 三浦生子, 嶋田貴子, 谷川輝美, 中山大介, 小川文秀, 佐藤伸一, 増崎英明

妊娠中の子宮頸部細胞診と HPV 感染の推移に関する検討. 阿部修平, 山崎健太郎, 嶋田貴子, 三浦清徳, 池本理恵, 三浦生子, 濱口大輔, 小寺宏平, 藤下