

- Relationship between heat-induced fibrillogenicity and hemolytic activity of thermostable direct hemolysin and a related hemolysin of *Vibrio parahaemolyticus*. FEMS Microbiology letters, in press
- 61) Yanagihara I\*, Nakahira K, Yamane T, Kaieda S, Mayanagi K, Hamada D, Fukui T, Ohnishi K, Kajiyama S, Shimizu T, Sato M, Ikegami T, Ikeguchi M, Honda T, Hashimoto H. Structure and functional characterization of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin. The Journal of Biological Chemistry, 285(21), pp16267–74, 2010
- 62) Nishihara M, Sonoda M, Matsunami K, Yanagihara K, Yonemoto N, Ida S, Namba F, Shimomura I, Yanagihara I\*, Waguri M. Birth length is a predictor of adiponectin levels in Japanese young children. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 23, pp913–920, 2010
- 63) Nishihara M, Yamada M, Nozaki M, Nakahira K, Yanagihara I\*. Transcriptional regulation of the human *establishment of cohesion 1 homolog 2* gene. Biochemical and Biophysical Research Communications, 393(1), pp111–7, 2010
- 64) Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I\*. Placental features of chorioamnionitis colonized with *Ureaplasma* species in preterm delivery. Pediatric Research, 67(2), pp166–72, 2010
- 65) Hamada D, Hamaguchi M, Suzuki KN, Sakata I, Yanagihara I. Cytoskeleton-modulating effectors of enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. a case for EspB as an intrinsically less-ordered effector. FEBS J, 277(11), pp2409–15, Review, 2010
- 66) Mimura K, Tomimatsu T, Sharentuya N, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Nicotine restores endothelial dysfunction caused by excess sFlt1 and sEng in an in vitro model of preeclamptic vascular endothelium: a possible therapeutic role of nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonists for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 202(5), pp464.e1–6. 2010
- 67) Kinugasa-Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y, Kimura T. Human C-reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic-ischemic brain damage: a preliminary study. Reprod Sci. 17(5), pp419–25. 2010
- 68) Sharentuya N, Tomimatsu T, Mimura K, Tskitishvili E, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T. Nicotine suppresses interleukin-6 production from vascular endothelial cells: a possible therapeutic role of nicotine for preeclampsia. Reprod Sci. 17(6), pp556–63. 2010
- 69) Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma-Asano K, Mimura K, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. Oxidative stress-induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells. Mol Hum Reprod. 16(3), pp188–99. 2010
- 70) Tomizawa SI, Kobayashi H, Watanabe T, Andrews S, Hata K, Kelsey G, Sasaki H. Development. Dynamic stage-specific changes in imprinted differentially methylated regions during early mammalian development and prevalence of non-CpG methylation in oocytes. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]
- 71) Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Masubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T. J Hum Genet. Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]
- 72) Morishige T., Yoshioka Y., Inakura H., Tanabe A., Yao X., Tsunoda S., Tsutsumi Y., Mukai Y., Okada N., Nakagawa S. Cytotoxicity of amorphous silica particles against macrophage-like THP-1 cells depends on particle-size and surface properties.

- Pharmazie. 65(8):596-9, 2010.
- 73) Nabeshi H., Yoshikawa T., Matsuyama K., Nakazato Y., Arimori A., Isobe M., Tochigi S., Kondoh S., Hirai T., Akase T., Yamashita T., Yamashita K., Yoshida T., Nagano K., Abe Y., Yoshioka Y., Kamada H., Imazawa T., Itoh N., Tsunoda S., Tsutsumi Y. Size-dependent cytotoxic effects of amorphous silica nanoparticles on Langerhans cells. Pharmazie. 65(3):199-201, 2010.
- 74) Higashisaka K., Yoshioka Y., Yamashita K., Morishita Y., Fujimura M., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Yoshikawa T., Itoh N., Tsutsumi Y. Acute phase proteins as biomarkers for predicting the exposure and toxicity of nanomaterials. Biomaterials. 32(1):3-9, 2010
- 75) 齋藤 滋, 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, 福井淳史, 杉俊隆: 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011, in press.
- 76) 齋藤 滋, 中島彰俊, 島 友子: 妊娠と免疫. 周産期医学. 40:1569-1573, 2010.
- 77) 島 友子, 中島彰俊, 齋藤 滋: 胎盤と免疫. 周産期医学, 40:1037-1042, 2010.
- 78) 島 友子, 中島彰俊, 齋藤 滋: 凝固系と炎症反応. 産科と婦人科, 77:956-962, 2010.
- 79) 米田 哲, 齋藤 滋: 流産. 消化器外科 外科当直医必携. へるす出版, 33:763-765, 2010.
- 80) 齋藤 滋, 島 友子, 中島彰俊: 着床、妊娠維持における制御性(regulatory)T細胞の重要性. 医学のあゆみ, 233:129-134, 2010.
- 81) 齋藤 滋: 周産期 習慣流産に対する抗凝固療法—アスピリン単独療法か、アスピリン+ヘパリン併用療法か—. 産婦人科の実際, 59: 299-302, 2010.
- 82) 鮫島梓, 米田徳子, 齋藤滋: 身体所見. ペリネイタルケア 2373:27-35, 2010.
- 83) 岡井崇, 杉浦真弓, 松田義雄, 上妻志郎: 産婦人科医師の視点からみた妊娠女性の高齢化(企画、座談会). 日本医師会雑誌, 139: 2056-2121, 2011
- 84) 杉浦真弓, 佐藤剛, 服部幸雄: 転座保因カップルへのカウンセリング. 周産期医学必修知識第7版, In press
- 85) 佐藤剛, 齋藤知恵子, 服部幸雄, 杉浦真弓: 染色体相互転座に起因する習慣流産に対するFISHを用いた着床前診断の現状と技術的問題点. J Cytometry Research, 20: 21-26, 2010.
- 86) 杉浦真弓, 尾崎康彦, 片野衣江: 綜説シリーズ—現代医学の焦点—「習慣流産の診断と治療」. 日本臨床, 68: 2351-2356, 2010.
- 87) 2351-2356, 2010.
- 88) 杉浦真弓: 周産期医療と胎盤—抗リン脂質抗体症候群. 周産期医学, 40, 1133-1136, 2010.
- 89) 杉浦真弓: 習慣流産に関する着床前診断の意義—スクリーニングと均衡型転座保因者に対して—. 産婦人科の実際, 59: 397-401, 2010.
- 90) 杉浦真弓: 不育症に対する抗凝固療法. 産婦人科の実際, 59: 1291-1295, 2010.
- 91) 杉浦真弓: 習慣流産の診断と治療—この疾患はどう変わってきたか. 現代医学, 58: 133-136, 2010.
- 92) 中野有美, 古川壽亮 「ひとくちメモ」不育症の精神的ケア 日本医師会雑誌 2011
- 93) 丸山哲夫: 子宮における幹細胞 産婦人科の実際 2010;59(9):1381-1387.
- 94) 丸山哲夫: ヒト子宮における幹細胞. 日本生殖内分泌学会雑誌 2010; 15, 25-27.
- 95) 秦久美子. 不育症女性の妊娠による束縛感と不安. 岡山大学大学院保健学研究科博士前期課程論文(指導 中塚幹也)
- 96) 中塚幹也. 妊産褥婦の診察と検査/妊娠の診断と妊婦管理. 講義録産科婦人科学, 石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫編, メジカルビュー社, 東京, 2010年2月.
- 97) 中塚幹也. ジェンダーとセクシュアリティ. 講義録産科婦人科学, 石原理, 柴原浩章, 三上幹男, 板倉敦夫編, メジカルビュー社, 東京, 2010年2月.
- 98) 中村恵子, 小野晴美, 芳賀真子, 中塚幹也. 岡大式の教育資材を用いた不育症患者に対するヘパリン自己注射指導の有用性の検討. 看護研究集録平成21年度 69-74, 2010
- 99) 吉田真奈美, 溝口祥代, 山下真由, 中塚幹也. 妊婦における食の安全性, 葉酸, 水銀の摂取に関する認識. 母性衛生 50(4):

- 568-574, 2010
- 100) 小寺菜見子, 大田有貴子, 塩田萌, 中塚幹也. 不妊症に対する高校生と大学生の意識調査. 岡山県母性衛生. 第 26 号:43-44, 2010.
- 101) 江見弥生, 莎如拉, 松田美和, 清水恵子, 小谷早葉子, 菊池由加子, 鎌田泰彦, 平松祐司, 中塚幹也. 不育症症例における初診時の顕在性不安の検討. 岡山県母性衛生. 第 26 号:45-46, 2010.
- 102) 中塚幹也. LPS, AGEs刺激による一酸化窒素(NO)産生酵素誘導とプロテアーゼインヒビター. Surgery Frontier 17(3):111-116, 2010.
- 103) 江見弥生, 藤原順子, 中塚幹也. 不育症女性の抑うつ傾向と顕在性不安の検討:K6, MASを使用して. 日本不妊カウンセリング学会誌 9(1):43-44, 2010.
- 104) 石丸文穂, 藤原順子, 江見弥生, 中塚幹也. 不妊専門相談センターによる遠隔地の出張相談. 日本不妊カウンセリング学会誌 9(1):77-78, 2010.
- 105) 杉 俊隆, 中塚幹也(ライター 狩生聖子)知って得する! 新「名医の最新治療」Vol.156 不育症. 週刊朝日 115(51)通巻 5037 号 104-106, 2010 年 11 月 12 日. 新「名医」の最新治療 2011:その病気はこうやって治せ! 朝日新聞出版, 東京.
- 106) 外来診療マニュアル 周産期 流産・習慣流, 下屋浩一郎, 石田剛, 張良実, 潮田至央, 郭翔志, 中村隆文, 中井祐一郎 産婦人科の実際 59 巻 11 号Page1775-1780(2010.10)
- 107) これだけは知っておきたい胎児の診断と治療 胎児well-being 下屋浩一郎, 石田剛, 張良実, 潮田至央, 郭翔志, 中村隆文, 中井祐一郎 産婦人科治療 101 巻 5 号 Page 526-532 (2010.11)
- 108) 市川智子, 神戸沙織, 阿部崇, 富山僚子, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行:アスピリン・ヘパリン療法不成功不育症例の臨床遺伝学的検討. 日本受精着床学会雑誌(0914-6776)27 巻 1 号 260-263. 2010.
- 109) 峯克也, 桑原慶充, 神戸沙織, 市川智子, 阿部崇, 富山僚子, 西弥生, 明楽重夫, 竹下俊行:アスピリン・ヘパリン療法中に絨毛膜下血腫を呈し、アスピリン中止後子宮内胎児死亡に至った胎児腹壁破裂症例. 日本受精着床学会雑誌(0914-6776)27 巻 1 号 252-255. 2010.
- 110) 中西一步, 阿部崇, 中尾仁彦, 大内望, 市川智子, 峯克也, 澤倫太郎, 磯崎太一, 明楽重夫, 竹下俊行:抗凝固療法を行ったにも関わらず脳梗塞を合併した抗リン脂質抗体陽性妊婦の一例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌(0285-8096)47 巻 2 号. 2010
- 111) 山田秀人. 難治性習慣流産の免疫グロブリン療法. 週間日本医事新報 4487, 52-57, 2010
- 112) 山田秀人, 小橋 元, 渥美達也. 抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 産婦人科の実際 59(5), 789-794, 2010
- 113) 天野真理子, 森實真由美, 山田秀人. 不育と遺伝因子. 産婦人科の実際 59(12), 1969-1983, 2010
- 114) 山田秀人. 不育症の病因と治療-難治性習慣流産に対する免疫グロブリン療法-. 北産婦医会報第 123 号, 2-11, 2010
- 115) 小澤伸晃, 他:高齢妊娠と流産リスク. 産婦の実際 59(2):167-172, 2010.
- 116) 小澤伸晃, 他:産婦人科領域におけるアレイCGH 3.産科領域のCGH解析. 産婦の実際 59(2):237-243, 2010.
- 117) 小澤伸晃, 他:流産胎児の遺伝学的解析. 産婦の実際 59(12):2009-2014, 2010.
- 118) 抗β2GPI抗体とその作用機序 山本樹生、市川 剛、千島史尚、医学のあゆみ 233(2)163-167,2010
- 119) 福井淳史, 他. 黄体中期子宮内膜および流産脱落膜Natural Killer細胞におけるNatural Cytotoxicity Receptors発現. 日本受精着床学会雑誌 27(1): 369-374, 2010
- 120) 杉 俊隆. 抗phosphatidylethanolamine抗体と抗第XII因子抗体. 医学のあゆみ; 233: 169-174, 2010.
- 121) 杉 俊隆. 習慣流産と血液凝固阻害薬. 産科と婦人科; 77: 925-930, 2010.
- 122) 杉 俊隆. 不育症. 講義録 産科婦人科学. 編集 石原 理、柴原浩章、三上幹男、板倉敦夫. メジカルビュー社. 244-245. 2010.
- 123) 杉 俊隆. 抗リン脂質抗体症候群. 日産婦誌;

- 62: N150-154, 2010.
- 124) 杉 俊隆。抗リン脂質抗体。生殖医療ガイドライン 2010。日本生殖医学会編。金原出版。278-280, 2010.
- 125) 杉 俊隆。不育症とは。月刊地域保健。東京法規出版。2010.6.38-43.
- 126) 杉 俊隆。抗リン脂質抗体症候群と静脈血栓塞栓症。臨床婦人科産科。(in press)
- 127) 杉 俊隆。抗リン脂質抗体症候群の診療。産婦人科治療。2011 年増刊大特集。不妊診療のすべて。(in press)
- 128) 佐田文宏, 山田秀人。早産と遺伝因子。産婦人科の実際 2010;59(12):1991-2000.
- 129) 惣宇利正善, 岩田宏紀, 張 偉光, 一瀬白帝: ヒト protein Z の分泌様式。血液・腫瘍科, 2010;60(2):183-91.
- 130) 惣宇利正善: ヒト protein Z の独特な分泌様式: GLAドメインによる非効率、ビタミンK依存性かつワーファリン感受性な分泌。日本血栓止血学会誌, 2010;21(3):327-33.
- 131) 一瀬白帝: 血液凝固と凝固制御。臨床検査, 2011;印刷中
- 132) 橋本博, 山根努, 池口満徳, 中平久美子, 柳原格。「腸炎ビブリオが産生する耐熱性溶血毒TDHの構造と機能」。日本結晶学会誌、52, 285-289, 2010
- 133) 中山聡一郎, 中山雅弘, 味村和哉, 光田信明。「妊娠高血圧症候群の病態解明—分子機構を中心に—胎盤からみた妊娠高血圧症候群」。産婦人科の実際、59, 1005-1011, 2010
- 134) 秦健一郎(2010)「胎児発育とゲノムインプリンティング」HORMONE FRONTIER IN GY7NECOLOGY 17, 43-48.
- 135) 吉川友章, 吉岡靖雄, 堤 康央: 非晶質ナノシリカの経皮吸収性/生体内動態と安全性との関連追求., ナノ材料のリスク評価と安全性対策, フロンティア出版, 44-53, 2010
- 3) Saito S.: Immunoregulation in human and mouse pregnancy. Immunologie van de voortplanting 2010, 2010, 5, 26, Netherlands. (Invited)
- 4) Saito S.: The role of regulatory NK cells and regulatory T cells in the maintenance of pregnancy. XI International Congress of Reproductive Immunology, 2010, 8, 15-19, Queensland, Australia. (Invited)
- 5) Saito S., Shima T., Nakashima A.: Beyond Th1/Th2 - Leucocyte polarization in pregnancy. 8th European Congress on Reproductive Immunology, 2010, 11, 11-14, Munich. (Invited)
- 6) Saito S: Paternal antigen specific Treg cells proliferate in uterine draining lymph nodes before the implantation and in the uterus after the implantation. 2010.11.29-12.2, Shanghai (Invited)
- 7) Sugiura-Ogasawara M, Obayashi S, Katano K, Ozaki Y. Occasional antiphospholipid antibody positive patients also merit aspirin therapy in recurrent pregnancy loss. XIIIth International Congress on Antiphospholipid Antibody. 2010. 4. 13-16. Galveston
- 8) Yumi Nakano, Mayumi Sugiura, Toshiaki A Furuawa, Shigeru Saito Cognitive behavior therapy for depression in women with recurrent spontaneous abortions. 6th World Congress of cognitive behavior theraies, 2010 June.
- 9) [セミナー]Tetsuo Maruyama; Human uterine stem/progenitor cells. Program in Developmental biology, Baylor College of Medicine (BCM). October 21, 2010, Huston, USA
- 10) Tetsuo Maruyama, Kaoru Miyazaki, Hideyuki Oda, Sayaka Nishikawa-Uchida, Hiroshi Uchida, Yasunori Yoshimura; Significance of close and continuous monitoring of follicle development in the management of pregnancy-seeking patients with premature ovarian failure. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). October 23-27, 2010, Denver, USA
- 11) [招請講演]Tetsuo Maruyama; Involvement of UDP-glucose and its receptor P2RY14 in mucosal innate immunity in the female reproductive tract. International Symposium for Immnology of Reproduction (ISIR). August

#### 【学会発表】

- 1) Saito S. Regulatory T and NK cells during pregnancy. 2010 Vietnam Immunology meeting, Hanoi, 2010, 3, 4-5. (Invited)
- 2) Saito S.: Regulatory T and NK cells during pregnancy. Lecture at Fudan University, 2010, 4, 8-11, Shanghai. (Invited)

- 28–29, 2010, Osaka, Japan
- 12) Masanori Ono, Tetsuo Maruyama Takashi Kajitani, Hiroshi Uchida, Hideyuki Oda, Sayaka Nishikawa–Uchida, Kaoru Miyazaki, Takashi Nagashima, Hirotaka Masuda, Hideyuki Okano, Yumi Matsuzaki, Yasunori Yoshimura; Prospective isolation and functional analysis of stem/ progenitor cells from the human uterine myometrium. 8th International Society for Stem Cell Reserch (ISSCR). June 16–19, 2010, San Francisco, CA USA
  - 13) [招請講演] Tetsuo Maruyama; Somatic Stem Cells in the myometrium and its putative implication in myoma formation. 26th European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) June 27–30, 2010, Rome, Italy
  - 14) Tomoko Shima: 「Paternal antigen specific regulatory T cells proliferate in the draining lymph nodes before the implantation and proliferate in the uterus after the implantation」 the XI International Congress of Reproductive Immunology. Travelers award受賞 2010.8
  - 15) Tomoko Shima: 「Paternal antigen specific regulatory T cells proliferate in the draining lymph nodes before the implantation and proliferate in the uterus after the implantation, and are necessary for maintenance of allogeneic pregnancy 」The 30<sup>th</sup> American society reproductive immunology annual meeting. Travelers award受賞 2010.5
  - 16) Osamu Ishibashi, Shan–Shun Luo, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: RNA duplexes elicit interferon–independent apoptosis of ovarian granulosa cells via RIG–I in cell type–and length–dependent manner. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR–Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
  - 17) Yuri Mase, Osamu Ishibashi, Gen Ishikawa, Kazushige Kiguch, Hidetaka Katabuch, Takashi Ohba, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: Identincation of functional mjcroRNAs in human ovarian granulosa cells. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR–Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
  - 18) Yasuyuki Negishi, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita: Kinetics and internal balance of two distinct subsets of murine dendritic cells during pregnancy. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR–Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
  - 19) Tomoko Ichikawa–Inagawa, Takashi Abe, Katsuya Mine, Yoshimitsu Kuwabara, Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita: Heparin Reduces Serum Granulysin Levels in Women with Recurrent Miscarriage Associated with Antiphospholipid Syndrome. 30<sup>th</sup> Annual Meeting of ASRI, Pittsburg, USA, 2010 May
  - 20) Ozawa N、et al: The potential use of array–based comparative genomic hybridization for cytogenetic analysis of spontaneously expelled miscarriages ( IFFS 20th World Congress on Fertility and Sterility 2010.9).
  - 21) Tatsuo Yamamoto, Akikazu Nakamura, Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Go Ichikawa, Souichirou Kuno, Takayuki Murase, Fumihisa Chisima, Manami Suzuki Effects of anti  $\beta$  2–GPI antibody on the expression of TLRmRNA and cytokine production in choriocarcinoma cell 30<sup>th</sup> Annual meeting of american society reproductive immunology 2010
  - 22) Go Ichikawa, Erina Kato, Akikazu Nakamura, Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Souichirou Kuno, Fumihisa Chisima, Manami Suzuki, Tatsuo Yamamoto Signal transduction in choricarcinoma cell line caused by anti  $\beta$  2–GPI antibody binding 30th Annual meeting of of american society reproductive immunology 2010
  - 23) Tatsuo Yamamoto, Aki Asanuma, Cyuyu Hayashi, Go Ichikawa, Fumihisa Chisima, Manami Suzuki, Effects of anti  $\beta$  2–GPI antibodies on the production of cytokines in choriocarcinoma (WoBo) cell 11<sup>th</sup> International Society Immunology reproduction Aug 2010
  - 24) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors on natural killer cells from midsecretory endometrium and aborted decidua. Reproductive Medicine and Endocrinology, 7 (4): 265, 2010 (20<sup>th</sup> World Congress of Fertility and Sterility)

- 25) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors and the NK cell cytokines production in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss and pregnancy induced hypertension. *Reproductive Medicine and Endocrinology*, 7 (4): 265, 2010 (20<sup>th</sup> World Congress of Fertility and Sterility)
- 26) Fukui A. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy losses, implantation failures or preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 86 (2): 87, 2010 (8<sup>th</sup> European Society for Reproductive Immunology)
- 27) Fukui A. NK cell and its role in reproduction. *Am J Reprod Immunol*, 64 Suppl1: 1, 2010 (2<sup>nd</sup> International Conference on reproductive Immunology)
- 28) Sugi T. Spontaneous small platelet aggregate formation in patients with recurrent pregnancy losses and its association with thrombophilia. International symposium for immunology of reproduction. Icho Kaikan, Osaka University. 2010.
- 29) Sata F, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Nakao H, Imai H. Maternal smoking and alcohol use during pregnancy, common metabolic polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. 2010 Joint Conference of International Society of Exposure Science & International Society for Environmental Epidemiology, Seoul, Korea, August 28 – September 1, 2010.
- 30) Shihoko Komine-Aizawa, Yasuyuki Izumi, and Satoshi Hayakawa The therapeutic potential of the recombinant antigen from *Dirofilaria immitis* (rDiAg) for immune mediated pregnancy loss 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology. Workshop 26 Aug 2010 Kobe
- 31) Masatoshi Nozaki, Nobuyuki Tamaki, Shuji Sakamoto, Itaru Yanagihara, Yasutoshi Agata. 「Regulation of V $\gamma$ 2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein, E2A」14<sup>th</sup> International Congress of Immunology、2010.8.22-17、神戸、ポスター
- 32) Itaru Yanagihara, 「The pathological findings and molecular mechanisms of *Ureaplasma* spp. infection in preterm delivery」7<sup>th</sup> European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG), 2010.10.2-5, Trieste, Italy, Invited Speaker
- 33) Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Fujimura M., Morishita Y., Huiyan P., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Tsutsumi Y. : Biodistribution and reproductive toxicity of nanosilica for ensuring the safety of nanomaterials. Society of Toxicology (SOT) 2011, Washington DC (USA), 6-10 March, 2010.
- 34) 齋藤 滋, 中島彰俊: The role of autophagy on the invasion of extravillous trophoblast -絨毛外栄養膜細胞浸潤におけるオートファジーの役割-. 第 69 回日本癌学会学術集会, 2010, 9, 9, 23, 大阪.
- 35) 齋藤 滋: 不育症と免疫. 大阪府産婦人科懇話会. 2010, 9, 25, 大阪. (招待講演)
- 36) 齋藤 滋: 腫瘍免疫と妊娠免疫の類似性. 関西臨床腫瘍研究会, 2010, 10, 29, 京都. (招待講演)
- 37) 杉浦真弓. 特別講演「着床前診断の現状と問題点～PGDの展望-ARTの前進のために」第 16 回日本臨床エンブリオロジスト学会. 2011. 1. 8-9. いわき市
- 38) 杉浦真弓. 「不育症の診断と治療」広島県産婦人科医会研修会 2010. 2. 7. 広島大学
- 39) 杉浦真弓. 生涯研修プログラム「不育症のカウンセリング」第 62 回日本産科婦人科学会. 2010. 4. 23-25. 東京
- 40) 杉浦真弓. 「不育症の診断と治療」第 23 回東京生殖医療懇談会. 2010. 5. 27. 東京
- 41) 杉浦真弓. 「不育症の診断と治療」第 17 回産婦人科MEセミナー. 2010. 7. 4. 大阪
- 42) 杉浦真弓. 「不育症と血栓性疾患」長崎産婦人科VTEセミナー. 2010.8.3.長崎
- 43) 杉浦真弓. 「不育症の診断と治療」第 13 回福島リプロダクション研究会. 2010. 10. 10. 福島
- 44) 杉浦真弓, 佐藤剛, 服部幸雄, 鈴木伸宏, 尾崎康彦. 教育講演「着床前診断の現状と問題点」第 55 回日本人類遺伝学会. 2010. 10. 28-30. 大宮
- 45) 杉浦真弓. 「不育症の検査と治療」ハートビートく

- らぶ講演会. 2010. 10. 31. 東京
- 46) 杉浦真弓. 教育講演「不育症の検査と治療」第55回日本生殖医学会. 2010. 11. 11-12. 徳島
- 47) 杉浦真弓. 特別講演「不育症の遺伝学的原因と対策」第31回北陸臨床遺伝研究会. 2010. 11. 21. 富山
- 48) 各務真紀, 小泉智恵, 三井真理, 丸山哲夫, 吉村泰典: 生殖補助医療による妊娠後, 嚴重な心身管理を要した摂食障害合併妊娠の一例. 第55回日本生殖医学会(徳島県徳島市・あわぎんホール)2010年11月11日-12日
- 49) 西川明花, 丸山哲夫, 宮崎 薫, 小田英之, 各務真紀, 内田 浩, 吉村泰典: 抗リン脂質抗体陽性不育症患者に対する抗血栓療法についての検討. 第55回日本生殖医学会(徳島県徳島市・あわぎんホール)2010年11月11日-12日
- 50) [ランチョンセミナー] 丸山哲夫: 難治性不妊への対応—早発卵巣不全—. 第28回日本受精着床学会総会(神奈川県横浜市・パシフィコ横浜)2010年7月28日-29日
- 51) [シンポジウム] 丸山哲夫: 産婦人科医療と再生医療ソース—ヒト子宮由来幹細胞—. 第46回日本周産期・新生児医学会(兵庫県神戸市・神戸国際会議場)2010年7月11日-13日
- 52) 清水恵子, 鎌田泰彦, 田淵和宏, 菊池由加子, 松田美和, シェキルシェビブ, 中塚幹也, 平松祐司. 子宮内膜症の診断における腹腔内貯留駅の有用性の検討. 第31回の日本エンドメトリオーシス学会. 2010年1月16-17日, 京都市.
- 53) 鎌田泰彦, 清水恵子, 田淵和宏, 菊池由加子, 松田美和, シェキルシェビブ, 中塚幹也, 平松祐司. 子宮内膜症病変における活性化血小板の存在様式に関する検討. 第31回の日本エンドメトリオーシス学会. 2010年1月16-17日, 京都市.
- 54) 中塚幹也「将来の妊娠のために: 生殖機能温存の実際」岡山県不妊専門相談センター. 第5回不妊・不育とこころの研修会 2010年3月26日. 岡山市.
- 55) 内藤一郎, 大貫秀策, 中橋いずみ, 斎藤健司, 稲垣純子, 百田龍輔, 中塚幹也, 二宮義文, 大塚愛二. マウス子宮基底膜を構成するIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖の免疫組織学的解析. 第115回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2010年3月28-30日. 岩手県.
- 56) 後藤 由佳, 奥田 博之, 中塚 幹也. 更年期女性における心拍変動—エルゴメーター負荷を用いた短時間測定法による月経及びホルモン補充療法(HRT)との関連—. 第63回日本自律神経学会. 2010年10月22~23日. 横浜.
- 57) 枝園忠彦, 中塚幹也, 西山慶子, 増田紘子, 野上智弘, 池田宏国, 平 成人, 土井原博義. 「生殖器癌における妊孕性治療」薬物療法を受ける乳癌患者に対する生殖機能相談支援システムの構築. 第48回癌治療学会 パネルディスカッション.
- 58) 秦久美子, 久世恵美子, 中塚幹也. 不育症女性の妊娠による不安と束縛感. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 59) 江見弥生, 中塚幹也. 不育症女性の背景と顕在性不安と抑うつ傾向の関連. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 60) 小寺菜見子, 塩田萌, 中塚幹也. 不妊症に対する高校生と大学生の意識. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 61) 中村恵子, 中塚幹也. 不育症妊婦に対するヘパリン自己注射指導における岡大式教育資料の有用性. 第51回日本母性衛生学会. 2010年11月5-6日. 金沢.
- 62) 高橋絵理, 川口里恵, 田中忠夫, 他. 抗リン脂質抗体からみた不妊症と不育症の相同性. 第6回 日本産科婦人科学会学術講演会 2010.04(東京).
- 63) 根岸靖幸, 熊谷善博, 高橋秀実, 竹下俊行: マウス周産期における樹状細胞亜分画の変化. 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
- 64) 中井晶子, 三宅秀彦, 川端伊久乃, 桑原知仁, 山岸絵美, 渡邊建一郎, 岩崎奈央, 林昌子, 大屋敦子, 中井章人, 竹下俊行: 後期切迫流産症例における流産・早期早産に関する因子の検討). 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
- 65) 市川智子, 里見操緒, 阿部崇, 峯克也, 明楽重夫, 竹下俊行: 化学妊娠を反復する症例は不育症として扱うべきか? 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
- 66) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 三地区合同産婦人科医会研修会(特別講演), 2月18日, 神戸
- 67) 山田秀人(2010)習慣流産の免疫・遺伝学的背

- 景と免疫グロブリン療法. 第 20 回生殖医学研究会(特別講演)4月2日, 京都
- 68) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 神戸市医師会学術講演会(特別講演), 4月10日, 神戸
- 69) 山田秀人(2010)不育症の原因・治療と新たな展開. 兵庫県立淡路病院講演会(特別講演), 5月27日, 洲本
- 70) 山田秀人(2010)習慣流産の免疫・遺伝学的背景と免疫グロブリン療法. 第 25 回武庫川産婦人科セミナー(特別講演), 7月17日, 西宮
- 71) 山田秀人(2010)難治性習慣流産に対する免疫グロブリン療法. 第 13 回日本 IVF 学会(教育講演), 9月19日, 大阪
- 72) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠, 低置・前置胎盤の管理. 第 88 回北海道産科婦人科学会学術講演会(特別講演), 10月23日, 札幌
- 73) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 加古川市民病院学術研究会(特別講演), 10月29日, 加古川
- 74) 小澤伸晃, 他:アレイ CGH 法を用いた流産原因の遺伝学的解析と不育症診療への応用(第 50 回日本先天異常学会 2010.7).
- 75) 小澤伸晃, 他:流産症例における原因検索と次回妊娠予後(第 46 回日本周産期・新生児医学会 2010.7)
- 76) 不育症に対する抗血小板療法/抗凝固療法に関するアンケート調査 田畑知沙, 筒井建紀, 林正美, 中村仁美, 大八木知史, 若林敦子, 瀧内剛, 正木秀武, 香山晋輔, 木村正 第 136 日本生殖医学会関西支部集談会 平成 23 年 3 月 5 日 大阪
- 77) 中村晃和, 市川 剛, 千島史尚, 宮川康司, 鈴木真美, 山本樹生 抗  $\beta$  2-GPI 抗体による絨毛癌細胞(WeWo)での TLRs mRNA の発現変化について 第 18 回 胎盤学会 9月 2010
- 78) 市川 剛, 加藤恵理奈, 中村晃和, 浅沼亜紀, 林 忠佑, 久野宗一郎, 千島史尚, 山本樹生  $\beta$  2-GPI を結合させた絨毛癌細胞(BeWo)内での抗  $\beta$  2-GPI 抗体によるシグナル伝達機構の解明 第 62 回日産婦学会 東京 4月 2010
- 79) 中村晃和, 市川 剛, 千島史尚, 宮川康司, 鈴木真美, 山本樹生 抗  $\beta$  2-GPI 抗体による絨毛癌細胞(WeWo)での TLRs mRNA の発現変化について 第 62 回日産婦学会 東京 4月 2010
- 80) 杉 俊隆. 抗リン脂質抗体症候群. 第 62 回日本産科婦人科学会. 生涯研修プログラム. クリニカルカンファレンス 4. 不育症. 東京国際フォーラム. 2010.
- 81) 杉 俊隆. 不育症診療 Up To Date. 第 24 回横浜市西部地域産婦人科研究会. 特別講演. 2010.
- 82) 杉 俊隆. 流産、習慣流産、不育症について. 第 18 回横浜臨床医学会. 2010.
- 83) 佐田文宏, 江藤亜紀子, 中尾裕之, 今井博久, 水上尚典, 岸 玲子, 山田秀人. 不育症に係わる遺伝的要因、環境要因及びそれらの交互作用. 第 21 回日本疫学会学術総会, 札幌, 平成 23 年 1 月 21, 22 日.
- 84) 根岸正実, 林田志峯, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 西川正能, 大島教子, 早川智, 稲葉憲之 Th1 サイトカインは脱落膜免疫細胞の LPS 感受性を亢進する 第 62 回日本産科婦人科学会 2010 年 4 月 23 日 東京
- 85) 一瀬白帝: 血栓止血に関わる最近の話題. VTE Protection Seminar in MIYAGI 2010 特別講演, 仙台; 2010 年 1 月 29 日
- 86) 惣宇利正善, 張 偉光, 岩田宏紀, 一瀬白帝: Unique secretion mode of human protein Z: its Gla domain is responsible for inefficient, vitamin K-dependent and warfarin-sensitive secretion. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会 ISTH 2011 Memorial Award, 鹿児島; 2010 年 4 月 22-24 日
- 87) 惣宇利正善, 岩田宏紀, 張 偉光, 一瀬白帝: ヒト Protein Z のユニークな分泌様式. 第 6 回麒麟塾, 東京; 2010 年 6 月 5 日
- 88) 惣宇利正善, 杉浦真弓, 齋藤 滋, 吉田隆之, 倉智博久, Bettina Kemkes-Matthes, Joost Meijers, 一瀬白帝: プロテイン Z 依存性タンパク質分解酵素インヒビターの新しい測定法の開発と周産期、不育症、更年期、卵巣摘出術における検討. 第 11 回 TTM フォーラム学術集会, 東京; 2011 年 3 月 5 日
- 89) 太田小百合, 宮村浩徳, 西澤春紀, 稲垣文香, 江草悠美, 藤田富雄, 柳原格, 宇田川康博, 倉橋浩樹. 「習慣流産におけるアネキシン A5 遺伝子多型の検討」, 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会、2010.12.7-10、神戸、ポスター
- 90) 柳原格, 中平久美子, 大西紀陽久, 本田武司.



- 「腸炎ビブリオの産生する TDH の構造学的解析」、第 83 回日本細菌学会総会、2010.3.27-29、横浜、ワークショップ口演&ポスター
- 91) 柳原格、中平久美子、大西紀陽久、真柳浩太、橋本博、本田武司。「腸炎ビブリオの産生する thermostable direct hemolysin (TDH) の構造学的解析」、第 57 回トキシシンポジウム、2010. 7. 14-16、大津、オーラル
- 92) 柳原格。「ウレアプラズマ感染 — 流産早産そして次世代への影響 —」、第 37 回日本マイコプラズマ学会 2010.6.10-11、東京、シンポジスト
- 93) 北島博之、柳原格。「ウレアプラズマ感染早産胎盤における絨毛膜羊膜炎の病理像」、近畿腸管微生物研究会、2010.6.5、大阪、口演
- 94) 柳原 格。「LPS 誘導性早産モデルマウスに対するチオレドキシンの有効性」、京都大学ウイルス研究所ミニシンポジウムレドックス生命医学の展望 (ATL Allergy TRX)、2010.3.15、京都、招待講演
- 95) 内田薫、清水隆、柳原格。「妊娠マウスを用いた *Ureaplasma parvum* 由来 multiple banded antigen (MBA) による胎内炎症惹起機構の解明」、第 37 回日本マイコプラズマ学会、2010.6.10-11、東京、オーラル
- 96) 内田薫、野崎昌俊、柳原格。「妊娠マウスを用いた *Ureaplasma parvum* による胎内炎症惹起機構の解明を目指して」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
- 97) 味村和也、藤田富雄、中山雅弘、光田信明、柳原格。「当センターの原因不明不育症患者における 1st trimester 流産検体の病理学的所見の分類」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
- 98) 奥山宏臣、清水義之、佐々木隆士、内田薫、柳原格、稲村昇。「胎児消化管におけるサーファクタント蛋白質 A と D の局在と産生に関する検討」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、オーラル&ポスター
- 99) 野崎昌俊、難波文彦、内田薫、西原正泰、柳原格。「Lipopolysaccharide (LPS) 誘発早産モデルマウスにおけるチオレドキシシン (TRX) の早産抑制効果」、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会、2010.7.11-13、神戸、ポスター
- 100) 野崎昌俊、柳原格、縣保年「bHLH 転写因子 E2A による Vγ2 遺伝子再構成の制御機構」、第 20 回 Kyoto T cell Conference、2010.6.4-5、京都、オーラル
- 101) 宮村浩徳、西澤春紀、稲垣文香、江草悠美、藤田富雄、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹。「アネキシン A5 遺伝子多型と習慣流産の関連」、第 55 回日本人類遺伝学会総会、2010.10.28-30、大宮、ポスター
- 102) 味村和哉。「癒着胎盤におけるトロホブラスト侵入規定因子の解析」、第 62 回日本産科婦人科学会、2010.4.23-25、東京、ポスター
- 103) Hiroshi Hashimoto, Kumiko Nakahira, Tsutomu Yamane, Takashi Fukui, Kiyohisa Ohnishi, Toshiyuki Shimizu, Takeshi Honda, Mitsunori Ikeguchi, Mamoru Sato, Itaru Yanagihara. 「Structural study of thermostable direct hemolysin from *Vibrio parahaemolyticus*」、日本生物物理学会総会、2010. 9-20-22、仙台、ポスター
- 104) Mitsuhide Hamaguchi, Yoshinori Murao, Masahiro Tanaka, Noriko Tsuda, Toshihumi Uejima, Katsuyuki Maruyama, Itaru Yanagihara, Ikuhiro Sakata. 「The mRNA expression of fatty acid amide hydrolase in human whole blood may correlate with recovery in patients with sepsis」第 38 回日本救急医学会学術集会、2010.10.9-11、東京、ポスター
- 105) 秦健一郎「生殖に関わるエピジェネティクスとその異常」教育講演、日本生殖医学会、徳島、11月12日、2010.
- 106) 吉岡靖雄、堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保を目指して. 第 80 回日本衛生学会学術総会、仙台、2010 年 5 月.
- 107) 堤 康央: 安全なナノマテリアルの開発支援に向けた NanoTox 研究への取組み. 平成 22 年度日本環境変異原学会公開シンポジウム、東京、2010 年 5 月.
- 108) 堤 康央: ナノテクノロジーを活用した医療、化粧品、食品の安全性と今後の課題. 第 42 回大阪大学中之島講座「いまを読み解く - 医療・都市 -」『先端医療とその課題』、大阪、2010 年 10 月.
- 109) 山下浩平、吉岡靖雄、東阪和馬、森下裕貴、吉田徳幸、藤村真穂、長野一也、阿部康弘、鎌田春彦、今澤孝喜、味村和哉、柳原 格、齋藤

滋, 河合裕一, 眞弓忠範, 伊藤徳夫, 吉川友章, 角田慎一, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて: 非晶質ナノシリカの生殖発生への影響に関する基礎評価. 第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会, 沖縄, 2010 年 6 月.

110) 山下浩平, 東阪和馬, 森下裕貴, 藤村真穂, 潘 慧燕, 小椋健正, 伊藤徳夫, 吉川友章, 堤 康央: ナノマテリアルの安全性確保に向けて～非晶質ナノシリカの次世代への影響評価～. 第 9 回次世代を担う若手ファーマ・フォーラム 2010, 京都, 2010 年 10 月.

111) 山下浩平, 吉岡靖雄, 伊藤徳夫, 堤 康央: 安全性確保を目指したナノマテリアルの生殖発生影響評価. 日本薬学会 第 131 年会, 静岡, 2011 年 3 月.

## 分担研究報告 1

## 分担課題:本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究

研究代表者 齋藤 滋 富山大学産科婦人科学教授  
研究分担者 田中忠夫 東京慈恵会医科大学産科婦人科学教授  
藤井知行 東京大学産科婦人科学准教授  
中塚幹也 岡山大学大学院保健学研究科教授  
丸山哲夫 慶應義塾大学産婦人科専任講師  
竹下俊行 日本医科大学産科婦人科学教授  
杉 俊隆 東海大学医学部産婦人科非常勤教授  
山本樹生 日本大学産婦人科学教授  
藤井俊策 むつ総合病院産科婦人科産科部長  
福井淳史 弘前大学産科婦人科学助教  
小澤伸晃 国立成育医療センター  
生殖医学・臨床遺伝子学医長  
高桑好一 新潟大学医歯学総合病院周産母子センター教授  
山田秀人 神戸大学大学院医学研究科教授  
木村 正 大阪大学大学院医学系研究科産婦人科教授

### 研究要旨

これまで 2494 組の不育症の登録があった。その中で、子宮奇形、甲状腺機能、夫婦の染色体、抗リン脂質抗体スクリーニング( $\beta_2$ GPI 依存性抗 CL 抗体、抗 CLiG 抗体、抗 CLiGM 抗体、Lupus anticoagulant(LA))、第 XII 因子、Protein S、Protein C を全て検査している症例が 527 例あった。その結果、子宮形態異常 7.8%、甲状腺機能異常(亢進、低下)6.8%、染色体異常 4.6%、抗リン脂質抗体陽性 10.2%、第 XII 因子欠乏 7.2%、Protein C 欠乏 0.2%、Protein S 欠乏 7.4%であった。種々のリスク因子を重複している例が 43 例(8.2%)あり、その病態は複雑であった。原因不明が 65.3%あったが原因不明の中で、PE 抗体陽性者が 22.6%含まれていた。既往流産回数の平均が 2.8 回であり、流産の約 80%に胎児染色体異常を認めるため原因不明のうち約 50%は胎児染色体異常となる。そのため約 15%のリスク因子が未同定ということになるが、胎児染色体異常を認めない流産の約 70%にリスク因子が同定できるとも言える。なお PE 抗体陽性は他のリスク因子と重複しているものをあわせると 34.3%であった。既往流産回数が 6 回以上となると生児獲得率が極端に低くなった。また、諸検査がすべて正常(PE 抗体も陰性)な場合、次回妊娠での成功率は 72.3%(136/188)と良好であった。次に治療群と無治療群で妊娠成功率を検討すると、子宮形態異常、甲状腺機能異常、妊娠 10 週までの流産既往のある Protein S 欠乏症、抗 PE 抗体陽性例では、治療群の方が無治療群より有意に成績が良かった。さらに既往流産回数が 2 回の場合、リスク因子の有無にかかわらずカウンセリングは妊娠予後を良好にした。

## A. 研究目的

本邦における不育症の実態は明らかでなく、諸外国においても日本のように妊娠初期から医療機関を受診することがないために正確な不育症の実態は得ることができない。従って日本における初期流産をも含めた不育症のリスク因子頻度、治療成績は高い信頼性を持つ。これまでの調査では必ずしも全例にすべての検査が行なわれておらず、不十分な結果となっている。そこで研究班員により、不育症例に必須項目、選択項目検査を行ない信頼性の高い不育症のリスク因子を同定することを目的とした。

## B. 研究方法

2007年から2010年に不育症のため本研究班の施設を受診した2494組に精査を行なった。必須項目として夫婦の染色体検査(夫婦の同意が得られなければ行なわない)、子宮卵管造影、抗リン脂質抗体( $\beta_2$ GPI依存性抗ガルジオリビン(CL)抗体、抗CLlgG抗体、Lupus anticoagulant(LA))、XII因子、Protein C、甲状腺機能検査(fT4、TSH)を行なった。選択項目として抗CLlgM抗体、抗PEIgG抗体、抗PEIgM抗体、Protein S、NK活性を検査した。なおcut off値として $\beta_2$ GPI依存性抗CL抗体は1.8、抗CLlgGは10、抗CLlgMは8、LAは1.3、抗PEIgGは0.3、抗PEIgMは0.45、第XII因子は50%、Protein S、Protein Cは60%、NK活性は40%とした。

## C. 研究結果

### I. 不育症リスク因子

平成20年度に538組、平成21年度に892組、平成22年度に1064組総計2494組の登録があった。子宮卵管造影は1454例に施行、甲状腺検査は1930例に施行、染色体検査は1067例、抗リン脂質抗体は2237例、第XII因子は1988例、プロテインS検査1845例、プロテインC検査985例、抗PEIgG、IgM検査1946例に施行されていた。必須項目の中で夫婦の同意が得られないため約半数の症例で染色体検査が行なわれていなかった。夫婦染色体検査はハードルの高い検査であることが判った。その他、経腔超音波法で子宮形態を確認したため、子宮卵管造影を省略された症例、選択項目のため抗CLlgM抗体、抗PEIgG抗体、抗PEIgM抗体、Protein S測定は一部の症例にしか行なわれていなかった。データの正確を期すため、子宮卵管

造影、甲状腺検査、夫婦染色体検査、抗リン脂質抗体スクリーニング、第XII因子、Protein S、Protein C定量をすべて検査している527例を抽出し、不育症のリスク因子を解析した。なお、現在のところ抗リン脂質抗体の1つである抗PE抗体については、流産との明確な関連性は十分には証明されていないため抗PE抗体陽性者は原因不明の中に含めた。

図1に示すように子宮形態異常7.8%、甲状腺機能異常6.8%、夫婦どちらかの染色体異常4.6%、抗リン脂質抗体異常10.2%、第XII因子欠乏7.2%、Protein C欠乏0.2%、Protein S欠乏7.4%、原因不明65.3%であった。原因不明の中に22.6%にPE抗体陽性者が含まれていた。なおPE陽性者は他のリスク因子と重複するものを合計すると34.3%にも及んだ。CGHアレイ法を含めると流産絨毛の80%に染色体異常を認めているため、既往平均流産回数が2.8回の本症例群では原因不明(胎児染色体異常をたまたま3回繰り返した例)が計算上51.2%となり、今回の原因不明65.3%はさほど違和感を持つものではない。新しい検査法が開発されれば、あと14%程度にリスク因子が発見されるのかもしれない。また不育症例のリスク因子は単一ではなく表1に示すように種々の因子が重複することも判った。

### II. 流産回数別からみた妊娠成功率(生児獲得率)

表2に示すように、既往流産回数が3回までは治療成績が極めて良好であった。既往流産回数が4回、5回では若干、成功率が低下するが、6回以上の流産既往を持つ患者ではその成績が十分とは言えず、更なる治療法の改善が必要であろうと考えられた。そこで、6回以上の流産の既往を持つ症例でガンマグロブリン療法が班員の山田秀人医師のもとで企画された(分担研究報告書参照)。

### III. 不育症リスク因子別にみた妊娠成功率(生児獲得率)

表3に示すように子宮形態異常、甲状腺機能異常、染色体異常、抗リン脂質抗体陽性、Protein S欠乏、XII因子欠乏、Protein C欠乏を認めないものを原因不明としたが、これらの症例における妊娠成功率は比較的良好であった。またPE抗体のみ陽性例でも何らかの治療を行なえば妊娠成功率は高いことが判明した。一方、NK活性高値例では何らかの治療を行なっているものの妊娠成功率はやや低値であった。なお染色体異常例に対してはカウンセリング療法のみを行なっているが、妊娠成功率は50%であった。

#### IV. 各治療法毎の治療成績

表4に示す如く、アスピリン療法(Asp)もしくはヘパリン+アスピリン療法(Hep+Asp)が多数例に施行されていた。両群における治療成績は良好であった。一方、ステロイド+アスピリン+ヘパリン(ST+Asp+Hep)療法は、その治療成績はやや低下していたが、既往流産回数が $3.6 \pm 2.1$ 回とAsp群、Hep+Asp群と比し高値となっていた。すなわち、Asp、Hep+Aspでも不成功になったため、止むを得ずST+Asp+Hepとなった、もしくは自己免疫疾患を合併しておりST+Asp+Hep療法になったことが示唆されるが、このような症例に対しての新たな治療法の開発が望まれる。また、明らかなリスク因子が見つからなかった際にカウンセリング療法がおこなわれるが、その後の妊娠で良好な妊娠成功率が得られていた(表5)。特に既往流産回数が2回の場合、カウンセリングを行なった方が無治療よりリスクがあった際も、リスクが無い原因不明であっても妊娠成功率は無治療群に比し有意に高いことが判明した(表5)。すなわちカウンセリングには明らかな不育症に対する治療効果があることが判明した。一方、無治療群では、リスク因子がなかった異常なし群では57.4%の妊娠成功率であったが、何らかの要因がある際の妊娠成功率は25.5%と極めて不良であった(表4)。すなわちリスクがある症例に治療をしなければ妊娠成功率は低いということになる。

表6に各種リスク因子別に治療群と無治療群での成功率を示した。いずれも無治療群の症例数が少ないのが問題ではあるが、子宮形態異常では治療群の方が成功率が高かった。現在、班員での共同研究を開始し中隔、双角子宮で手術療法が有効か否かの前方視的研究を行なっている。その結果、中隔子宮では手術をした方が無治療群に比し次回妊娠成功率が高い(81.3% vs 53.8%)ことが判明した(分担研究者杉浦真弓氏の報告を参照)。甲状腺機能異常では明らかに無治療群での成績が悪いことが明らかとなった。これまで過去に妊娠10週以降の流産・死産の既往のあるProtein S欠乏症に対してはHep+Asp療法の方がAsp療法より予後が良いとの報告があった。しかし妊娠10週未満の流産既往のあるProtein S欠乏症に対しての治療の必要性については結論が出ていなかった。今回の成績からはこれらの症例における無治療群の妊娠成功率は15.0%と極めて低値であった。一方、Asp療法、Hep+Asp療法では成功率がそれぞれ

71.4%、76.9%と良好であった。従ってAsp療法もしくはHep+Asp療法をProtein S欠乏症で行なう方が良いことが示唆された。従って少なくともProtein S欠乏症を伴う不育症例ではアスピリン療法は行なった方が良いかもしれない。PE抗体と流産との関連は十分には解明されていないが、無治療群に比べて治療群で有意に妊娠成功率が高かった。しかし無治療群の症例数が少ないため今後症例数を増加させる必要がある。現在、PE抗体陽性者に対する無治療群を集積中である。

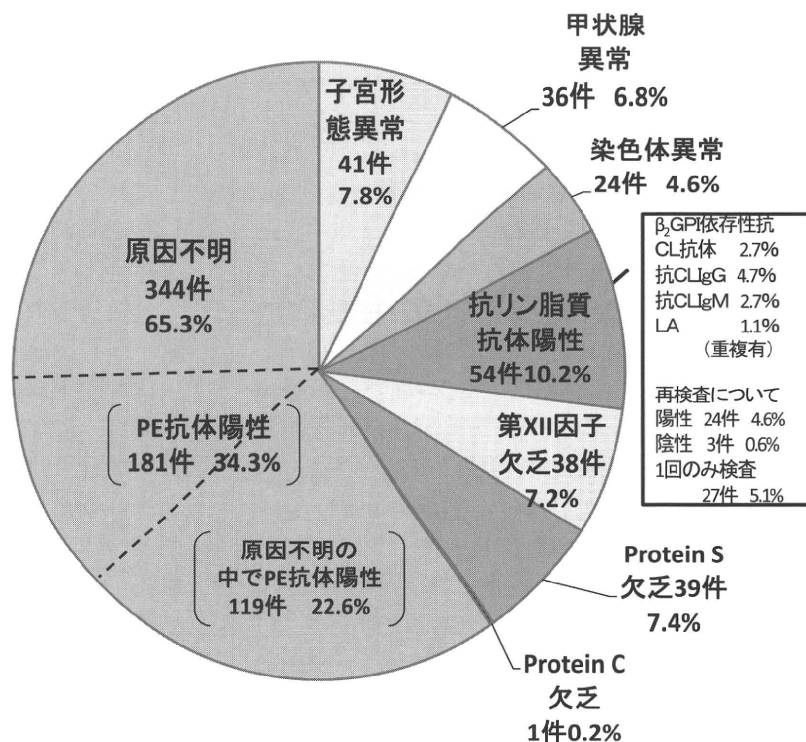
#### D. 考察・E. 結論

日本人における不育症のリスク因子が今回明らかとなった。前年度の成績は必ずしも全例にすべての検査が行なわれているわけではなく、今回の結果はより正確なデータとなった。Protein S測定は妊娠10週以降の流産・死産の既往のある症例に測定することを勧めていたが、妊娠10週未満の流産既往のある場合にも積極的に精査しても良いかもしれない。また日本人には欧米人と比べProtein S欠乏症の頻度が高いことも知られている。そのため不育症の際に測定しておくべき検査の一つかもしれない。なぜならば、Protein S欠乏症では無治療であると3/20(15.0%)と妊娠成功率が極めて低いからである。治療法でみるとAsp群でもHep+Asp群でも治療成績に差がなかったため、まずはAsp療法を試みても良いかもしれない。抗PE抗体は不育症例で高頻度に検出されることはこれまで明らかにされてきたが、抗PE抗体陽性例に治療をした方が予後を改善するか否かについては結論が得られていなかった。今回、無治療群の症例数は少ないものの、治療群で妊娠成功率が高率となった。しかし、班員のSugiuraらは抗PE抗体以外諸検査を行ない原因不明であったため無治療をした症例の保有血清を用いて抗PE抗体を測定したところ、抗PE抗体陽性と陰性に関しては、妊娠予後に差がなかったと報告している。今後、無治療群を増加させて抗PE抗体陽性例における治療の必要性につき再検討している必要がある。また2回までの既往流産歴の際はカウンセリングが極めて有効な治療効果をもつことが明らかとなった。今後カウンセリングを積極的に進めていく必要がある。これらのデータは不育症のホームページ(Fuiku Labo <http://fuiku.jp>)に掲載し一般の不育症患者に提供している。

# 図1. 不育症のリスク別頻度

## 不育症のリスク因子

1. 子宮形態異常
2. 甲状腺異常
3. 染色体異常
4. 抗リン脂質抗体陽性
5. 第XII因子欠乏
6. ProteinS欠乏
7. ProteinC欠乏
8. 原因不明



n=527 (年齢34.3±4.8歳、既往流産回数2.8±1.4回、重複有43件)

## 表1. 不育症のリスク別頻度の重複一覧

重複内容	重複件数
子宮形態異常, 甲状腺異常, 染色体異常	1
子宮形態異常, 甲状腺異常	4
子宮形態異常, 染色体異常, ProteinS欠乏	1
子宮形態異常, 染色体異常	1
子宮形態異常, 抗リン脂質抗体陽性	3
子宮形態異常, 第XII因子欠乏	1
子宮形態異常, ProteinS欠乏	3
甲状腺異常, 抗リン脂質抗体陽性, 第XII因子欠乏, ProteinS欠乏	1
甲状腺異常, 抗リン脂質抗体陽性, 第XII因子欠乏	1
甲状腺異常, 抗リン脂質抗体陽性	3
甲状腺異常, 第XII因子欠乏	2
甲状腺異常, ProteinS欠乏	5
染色体異常, 抗リン脂質抗体陽性	1
抗リン脂質抗体陽性, 第XII因子欠乏	6
抗リン脂質抗体陽性, 第XII因子欠乏, ProteinS欠乏	2
抗リン脂質抗体陽性, ProteinS欠乏	4
第XII因子欠乏, ProteinS欠乏	3
ProteinC欠乏, ProteinS欠乏	1
合計	43

表2. 流産回数別次回妊娠成功率

治療法	妊娠数	成功率	染色体異常を除いた成功率
2回	447	324/447(72.4%)	324/405(80.0%)
3回	326	239/326(73.3%)	239/296(80.7%)
4回	106	65/106(61.3%)	65/100(65.0%)
5回	38	20/38(52.6%)	20/34(58.8%)
6回	22	5/22(22.7%)	5/17(29.4%)
7回	13	6/13(46.2%)	6/11(54.5%)
8回	3	1/3(33.3%)	1/3(33.3%)
9回	3	1/3(33.3%)	1/3(33.3%)
11回	2	0/2(0.0%)	0/2(0.0%)
14回	2	0/2(0.0%)	0/2(0.0%)
計	962	661/962(68.7%)	661/873(75.7%)

P<0.0001

表3. 不育症リスク因子別頻度と妊娠成功率

リスク因子	頻度*	妊娠成功率	染色体異常を除いた成功率
子宮形態異常	127/1454(8.7%)	34/54(63.0%)	34/47(72.3%)
甲状腺異常	122/1930(6.3%)	49/78(62.8%)	49/70(70.0%)
染色体異常	61/1067(5.7%)	16/31(51.6%)	16/25(64.0%)
抗リン脂質抗体陽性	245/2237(11.0%) 再検査陽性 121/2237(5.4%) 再検査陰性 11/2237(0.5%)	91/129(70.5%) 再検査陽性38/47(80.9%) 再検査陰性 8/8(100%)	91/118(77.1%) 再検査陽性38/44(86.4%) 再検査陰性 8/8(100%)
第XII因子欠乏	160/1988(8.0%)	52/70(74.3%)	52/62(83.9%)
Protein S欠乏	176/1845(9.5%)	101/146(69.2%)	101/131(75.9%)
原因不明**	344/527(65.3%)	136/188(72.3%)	136/174(78.2%)
PE(-)原因不明	225/344(65.4%)	79/108(72.3%)	79/103(76.7%)
PE(+)原因不明	119/344(34.6%)	57/80(70.9%)	57/71(80.3%)
PEIgG or PEIgMのみ陽性	665/1946(35.0%)	254/359(70.8%)	254/332(76.5%)
NK活性陽性	215/747(28.8%)	30/61(49.2%)	30/49(61.2%)

\* 各検査を施行している症例数毎のリスク頻度を示しているため分母の症例数が各項目で異なる

\*\* 原因不明は上記6項目をすべて検査し、いずれも陰性であった症例をもとに頻度を計算した



### 表4. 治療法別の治療成績

治療法(年齢、流産回数)	妊娠数	治療成績 (妊娠成功率)	染色体異常を除いた妊娠成功率
Asp(34.0±4.3歳、2.6±1.4回)	325	226/325(69.5%)	226/295(76.6%)
Hep+Asp(34.3±4.5歳、2.9±1.4回)	357	274/357(76.8%)	274/337(81.3%)
Hep+Asp+ST(34.3±4.3歳、3.6±2.1回) <sup>1)</sup>	34	18/34(52.9%)	18/28(64.3%)
Asp+ST(35.1±4.5歳、2.3±0.9回)	61	51/61(83.6%)	51/58(87.9%)
カウンセリング(35.4±4.1歳、2.5±0.8回)	95	68/95(71.6%)	68/83(81.9%)
リスク有症例	26	14/26(53.8%)	14/21(66.7%)
リスク無症例	69	54/69(78.3%)	54/62(87.1%)
無治療(33.6±5.1歳、2.5±1.2回)	105	44/105(41.9%)	44/91(48.4%)
リスク有症例	51	13/51(25.5%)	13/42(31.0%)
リスク無症例	54	31/54(57.4%)	31/49(63.3%)
計	977	681/977(69.7%)	681/892(76.3%)

無治療群105例のリスク因子別妊娠成功率 染色体異常を除いた妊娠成功率 1)他の5群と比し有意(P<0.0001)に流産回数が多い

子宮形態異常	0/4(0%)	0/3(0%)	* P<0.05
甲状腺異常	3/12(25.0%)	3/9(33.3%)	** P<0.01
染色体異常	2/5(40.0%)	2/4(50.0%)	
抗リン脂質抗体陽性	1/4(25.0%)	1/4(25.0%)	
第XII因子欠乏	1/1(100.0%)	1/1(100.0%)	
Protein S欠乏	3/20(15.0%)	3/15(20.0%)	
PE抗体陽性	5/16(31.3%)	5/15(33.3%)	
異常なし	31/54(57.4%)	31/49(63.3%)	
全体	44/105(41.9%)	44/91(48.4%)	

### 表5. 回数別治療成績

治療法	2回		3回		4回以上	
	治療成績 (妊娠成功率)	染色体異常を除いた妊娠成功率	治療成績 (妊娠成功率)	染色体異常を除いた妊娠成功率	治療成績 (妊娠成功率)	染色体異常を除いた妊娠成功率
ASP	98/142 (69.0%)	98/124 (79.0%)	73/98 (74.5%)	73/90 (81.1%)	26/49 (53.1%)	26/47 (55.3%)
Hep+Asp	108/128 (84.4%)	108/123 (87.8%)	89/114 (78.1%)	89/103 (86.4%)	53/87 (60.9%)	53/83 (63.9%)
Hep+Asp+ST	3/3 (100%)	3/3 (100%)	3/6 (50.0%)	3/5 (60.0%)	6/18 (33.3%)	6/13 (46.2%)
Asp+ST	30/35 (85.7%)	30/34 (88.2%)	17/18 (94.4%)	17/17 (100%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
カウンセリング	41/54 (75.9%)	41/46 (89.1%)	22/32 (68.8%)	22/29 (75.9%)	5/8 (62.5%)	5/7 (71.4%)
リスク有	6/11 (54.5%)	6/8 (75.0%)	5/11 (45.5%)	5/9 (55.6%)	3/4 (75.0%)	3/4 (75.0%)
リスク無 <sup>1)</sup>	35/43 (81.4%)	35/38 (92.1%)*	17/21 (81.0%)	17/20 (85.0%)	2/4 (50.0%)	2/3 (66.7%)
無治療	19/48 (39.6%)	19/40 (47.5%)	17/31 (54.8%)	17/28 (60.7%)	3/13 (23.1%)	3/10 (30.0%)
リスク有	3/18 (16.7%)*	3/14 (21.4%)	6/15 (40.0%)	6/12 (50.0%)	1/8 (12.5%)	1/6 (16.7%)
リスク無 <sup>1)</sup>	16/30 (53.3%)*	16/26 (61.5%)*	11/16 (68.8%)	11/16 (68.8%)	2/5 (40.0%)	2/4 (50.0%)

1) 不育症スクリーニング(子宮形態異常、甲状腺異常、染色体異常、抗リン脂質抗体陽性、第XII因子欠乏、Protein S欠乏、Protein C欠乏、PE抗体陽性)をしても何らかの異常を認めなかった症例 \* P<0.05 \*\* P<0.01

### 表6. 治療群と無治療群の比較

不育症関連因子		治療群の成功率		無治療群の成功率	有意差
子宮形態異常		34/50(68.0%) (33.3±4.4歳、3.5±2.0回)		0/4 (0%) (30.5±1.9歳、5±2.3回)	0.02986
甲状腺異常		46/66(69.7%) (33.5±3.8歳、2.8±1.3回)		3/12(25.0%) (32.9±3.3歳、3.1±1.8回)	0.00873
抗リン脂質抗体陽性		90/125(72.0%) (33.8±4.4歳、2.6±1.4回)		1/4(25.0%)	0.13728
第XII因子 欠乏	【50%未満】	51/69(73.9%) (34.0±4.0歳、2.7±1.5回)	Asp群 : 28/35(80.0%) Asp+Hep群 : 11/15(73.3%)	1/1(100.0%)	0.5757
	【60%未満】	122/172(70.9%) (33.9±4.4歳、2.7±1.4回)	Asp群 : 60/84(71.4%) Asp+Hep群 : 37/49(75.5%)	6/10(60.0%) (32.2±5.2歳、2.3±1.4回)	0.7043
Protein S 欠乏	【全体】	98/126(77.8%) (33.5±4.4歳、2.6±1.6回)		3/20(15.0%) (31.3±4.8歳、2.6±1.6回)	<0.0001
	【10wまでの 流産のみ】	73/98(74.5%)	Asp群 : 25/35(71.4%) Asp+Hep群 : 40/52(76.9%)	2/19(10.5%)	<0.0001
	【10w以降の 流産】	11/14(78.6%)	Asp群 : 3/4(75.0%) Asp+Hep群 : 6/7(85.7%)	1/1(100.0%)	0.43756
	【抗リン脂質 抗体陽性合併】	15/17(88.2%)	Asp群 : 2/4(50.0%) Asp+Hep群 : 10/10(100%)	0	
P E 抗体 陽性	【全体】	249/343(72.6%) (34.1±4.3歳、2.7±1.3回)	Asp群 : 53/89(59.6%) Asp+Hep群 : 141/178(79.2%)	5/16(31.3%) (34.6±5.9歳、2.3±1.1回)	0.00107
	第XII因子 50%未満合併	16/21(76.2%)	Asp群 : 2/4(50.0%) Asp+Hep群 : 6/8(75.0%)	0	
	第XII因子 60%未満合併	37/52(71.2%)	Asp群 : 8/14(57.1%) Asp+Hep群 : 14/20(70.0%)	0/1	0.06307

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Mimura K., Morishita Y., Nozaki M., Yoshida T., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Monobe Y., Imazawa T., Aoshima H., Shishido K., Kawai Y., Mayumi T., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Yanagihara I., Saito S., Tsutsumi Y.: Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice., *Nature Nanotechnology* (Nat. Nanotechnol.), in press.
- 2) Saito S., Nakashima A., Shima T., Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol.* in press.
- 3) Lin Y, Li C, Shan B, Wang W, Saito S., Xu J, Di J, Zhong Y, Li DJ. Reduced stathmin-1 expression in NK cells associated with spontaneous abortion. *Am J Pathol.*178 : 506-514, 2011.
- 4) Hayashi K., Matsuda Y., Kawamichi Y., Shiozaki A., Saito S.: Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol.* 2011; 21:61-66.
- 5) Saito S., Shima T, Nakashima A, Lin Y. Immune surveillance during pregnancy. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 54:60-63, 2010.
- 6) Saito S., Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 63:601-610, 2010.
- 7) Shima T, Sasaki Y, Itoh M, Nakashima A, Ishii N, Sugamura K, Saito S. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance during early stage of pregnancy, but not necessary during late stage of pregnancy in allogeneic mice. *J. Reprod Immunol* 85:121-129,2010.
- 8) Nakashima A, Ito M, Shima T, Bac ND, Hidaka T, Saito S.: Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:4-11.
- 9) Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S.: Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod. Immunol.*63:104-109, 2010.
- 10) Lash G.E., Burton G.J. , Chamley, L.W. Clifton V.L. , Constancia M., Crocker I.P. , Dantzer V. , Desoye G. , Drewlo S., Hemmings D.G. , Hiendleder S. , Kalionis B. , Keelan J.A., Kudom Y., Lewis R.M., Manuelpillai U. , Murthi P. , Natale D., Pfarrer C., Robertson S., Saffery R. , Saito S. , Sferruzzi-Perri A., Sobrevia L. , Waddell B.J. , Roberts C.T.: IFPA Meeting 2009 Workshops Report. Placenta 31, Supplement A, Trophoblast Research, 24: S4-S20, 2010.
- 11) Shiozaki A., Yoneda S., Soeda Y., Saito S.: Antenatal diagnosis of Breus' mole by ultrasonography. *Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol.* 19:43-50, 2010.
- 12) Saito S.: Th17 cells and regulatory T cells: New light on pathophysiology of preeclampsia. *Immunology and Cell Biology. News and Commentary.* 88:615-617, 2010.
- 13) Ito M., Nakashima A., Hidaka T., Okabe M., Bac N.D., Ina S., Yoneda S., Shiozaki A., Sumi S., Tsuneyama K., Nikaido T., Saito S. :A role for IL-17 in induction of an inflammation at fetomaternal interface in preterm labour. *J.Reprod Immunol.* 84:75-85, 2010.
- 14) Mikiya Nakatsuka. Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 5(3) 319-322, 2010
- 15) Ono M, Kajitani T, Uchida H, Arase T, Oda H, Nishikawa-Uchida S, Masuda H, Nagashima T, Yoshimura Y, Maruyama T.: OCT4 expression in human uterine myometrial stem/progenitor cells. *Hum Reprod.* 2010; 25(8), 2059-2067.
- 16) Maruyama T., Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y: Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction.* 2010; 140, 11-22.
- 17) Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, Maruyama T., Okano H: Stem Cell-Like

- Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. PLoS ONE. 2010; 5(4), e10387.
- 18) Maruyama T: Stem/progenitor cells and the regeneration potentials the human uterus. *Reprod Med Biol*. 2010; 9, 9–16.
  - 19) Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T.: The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center. *J Nippon Med Sch*. 2010 Dec;77(6):312–7.
  - 20) Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Factors influencing the accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor. *J Nippon Med Sch*. 2010 Dec;77(6):290–5.
  - 21) Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, Takeshita T.: Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option. *J Nippon Med Sch*. 2010 Aug;77(4):226–30.
  - 22) Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, Takeshita T.: Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma. *J Nippon Med Sch*. 2010 Jun;77(3):166–9.
  - 23) Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, Takeshita T.: Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 Jun;36(3):488–94.
  - 24) Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions. *J Nippon Med Sch*. 2010 Apr;77(2):80–5.
  - 25) Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H.: Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. *Immunology*. 2010 Aug;130(4):597–607. Epub 2010 Apr 6.
  - 26) Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H.: Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomed Res*. 2010;31(1):53–61.
  - 27) Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, Kitaori T, Katano K, Suzuki S, Sugiura-Ogasawara M. Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be an independent risk factor for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol*; 85: 186–192, 2010.
  - 28) Effects of anti  $\beta$  2-GPI antibody on PIGF ,VEGF and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line Go Ichikawa, Tatsuo Yamamoto, Fumihisa Chishima ,Akikazu Nakamura, Souichirou Kuno,Takayuki Murase, Manami Suzuki *J Obstet Gynecol Reseach* in press
  - 29) Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. Anti-  $\beta$  2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* 84:95–99, 2010
  - 30) Mitsuhashi T, Warita K, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Sugawara T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. Global gene profiling and comprehensive bioinformatics analysis of a 46,XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:40–51, 2010
  - 31) Mitsuhashi T, Warita K, Sugawara T, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N: Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:85–94, 2010
  - 32) Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H. Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-