

201024097A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 杉浦 真弓

平成23（2011）年 3月

目次

1.総括研究報告書

- ・難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索 1

杉浦 真弓

- ・抗リン脂質抗体症候群不育症のゲノムワイド関連解析 3

杉浦真弓、徳永勝士、西田奈央、渥美達也、堀田哲也

2.分担研究報告書

- ・岡崎コホート研究 7

杉浦真弓、鈴木貞夫、尾崎康彦、北折珠央

- ・本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数10

杉浦真弓、鈴木貞夫、尾崎康彦、北折珠央

- ・抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性12

杉浦真弓、片野衣江、尾崎康彦、北折珠央

- ・習慣流産における SYCP3 遺伝子変異の意義13

杉浦真弓、水谷栄太、中西真、尾崎康彦、鈴木伸宏、山田千里、大瀬戸久美子

- ・抗リン脂質抗体症候群患者における全身性エリテマトーデス疾患感受性遺伝子に関する研究18

渥美達也、堀田哲也

3.研究成果に関する一覧表22

4.研究成果に関する刊行物・別冊25

流産をくりかえす人の

85% が

無事に出産までたどりつきます。

40%の女性が生涯に流産を経験します。

妊娠しても流産や死産をくりかえしてしまう場合、それは「不育症」です。

原因は人それぞれですが、検査と治療によって85%もの不育症患者が

出産にたどりつくことがわかっています。

あきらめる前に検査と治療を受けましょう。

厚生労働省不育症研究班



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

研究代表者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究分担者 徳永勝士 東京大学大学院医学系研究科教授
研究分担者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科准教授

【目的】不育症の明らかな原因は夫婦染色体均衡型転座、子宮奇形、抗リン脂質抗体であるが、70%は原因不明という現状である。私たちは不育症においても51%に胎児染色体数的異常を繰り返す症例が存在することを明らかにした。つまり、真の原因不明は約20%である。抗リン脂質抗体症候群と真の原因不明の中の一部は出産困難であり、難治性不育症と考える。本研究において、抗リン脂質抗体症候群APSの疾患関連遺伝子を見つけること、不育症の頻度、累積生児獲得率を明らかにすることを目的とした。

【方法】Affymetrix社のアジア系集団に最適化した60万SNPを搭載したSNP arrayを用いてAPS150例、健康人200人のゲノムワイド関連解析GWASを行った。岡崎市において健康診断を受けた女性のコホート研究から不育症の頻度を調査した。名古屋市立大学1676組の患者データから不育症の疫学調査、APS患者頻度、累積生児獲得率を調べた。

【結果および考察】APS79例のGWASが終了し、有望な候補遺伝子6つが見つかった。本邦において習慣流産は0.9%、不育症は4.2%の頻度であり、妊娠経験者の38%が流産を経験していることが明らかとなった。不育症患者数は約140万人、年間約3万組が発症していると推定する。

流産、不育症経験者は流産経験のない女性よりも1.6倍、3.2倍離婚率が高いことが明らかになった。また、流産経験者は胃炎、胃潰瘍、脂肪肝、アトピー性皮膚炎、心筋梗塞を罹患しやすいことが世界で初めて明らかになった。

不育症患者において抗リン脂質抗体陽性は10.7%、子宮奇形3.2%、染色体異常6%であり、そのうち国際学会の診断基準を満たすAPSは4.5%であった。我が国の産科的APS患者は少なくとも6万4千人存在すると推定した。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる“本物”のAPSは1万4千人程度と推定した。1676組の患者から累積生児獲得率は85.5%、岡崎研究からも約90%の不育症経験者が出産に至ることが明らかになった。

【結論】我が国の不育症頻度が初めて明らかになった。また流産を経験して離婚するという深刻な事態が明らかになった。流産はありふれた妊娠合併症であり、不育症患者の9割が生児出産可能なことを患者の心を守るために啓発する必要がある。APS疾患関連遺伝子の特定を引き続き実施する。

研究協力者

西田奈央 国立国際医療センター上級研究員
堀田哲也 北海道大学大学院医学研究科助教
藤田富雄 ふじたクリニック院長
藤田太輔 大阪医科大学助教
青木耕治 青木ウイメンズクリニック院長
小澤伸晃 成育医療センター産婦人科医長
村島温子 成育医療センター膠原病内科医長
森下英理子 金沢大学医薬保健学域保健学類検査技術学准教授
森下真司 順天堂大学膠原病内科准教授
山田秀人 神戸大学産婦人科山田秀人教授
山本樹生 日本大学産婦人科教授
池田智明 国立循環器病センター一部長
中西 真 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
鈴木貞夫 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
片野衣江 名古屋市立大学大学院医学研究科講師
鈴森伸宏 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教
山田千里 名古屋市立大学大学院医学研究科技術員
水谷栄太 名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生
大瀬戸久美子 名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

抗リン脂質抗体症候群不育症のゲノムワイド関連解析

研究代表者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究分担者	徳永勝士	東京大学大学院医学系研究科教授
研究協力者	西田奈央	国立国際医療センター上級研究員
研究分担者	渥美達也	北海道大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	堀田哲也	北海道大学大学院医学研究科助教

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群（不育症）のうち抗体強陽性の特異的な症例についてゲノムワイド関連解析を行い、有望な候補遺伝子 6 つに着目した。今後、疾患感受性遺伝子の特定を引き続き行う。

A. 研究目的

本邦の不育症頻度は 4.2%であり、習慣流産頻度は 0.9%であることを私たちは明らかにした。不育症の明らかな原因は夫婦染色体均衡型転座、子宮奇形、抗リン脂質抗体であるが、70%は原因不明という現状である（図）。

一方、散発流産の 50-70%は胎児染色体異常によることが知られているが、不育症においても 1309 妊娠の解析から 51%に胎児染色体数的異常を繰り返す症例が存在することを明らかにした。これは女性の加齢によるものであり、良好な卵が受精すれば出産可能であり、実際、原因不明不育症の累積生児獲得率は 85%に上ることも明らかにした。

胎児正常流産を繰り返す患者、10 回以上繰り返す症例での生児獲得は困難である。抗リン脂質抗体症候群は抗リン脂質抗体陽性が持続し、不育症、血栓症を起こす自己免疫疾患である。流死産予防としてヘパリン・アスピリンが標準的治療だが約 70%の成功率にとどまる。

問題点は①測定法が標準化されていないため、本邦の商業ベースで可能な検査は産科的意義が不明であり、偽陽性を多く含む。②“本物の”抗リン脂質抗体症候群は若年性脳梗塞、心筋梗塞、分娩時肺梗塞を起こす難治性疾患であるが、不育症において極めて安易に「抗リン脂質抗体陽性」と

診断され、過剰な抗凝固療法が行われている。

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) は 2002 年に最初に報告され、2007 年には糖尿病、脳梗塞、心筋梗塞、双極性障害、自閉症、アルツハイマー、パーキンソン、大腸がん、胃がんなど多くの遺伝子が報告された。分担者の徳永らは糖尿病 KCNQ1、ナルコレプシー CPT1B/CHKB、C 型肝炎におけるインターフェロン療法の有効性を決定する遺伝子 IL28B 変異をみつけた。本研究では抗リン脂質抗体強陽性を示す不育症とデータベースにある健常人を比較し、抗リン脂質抗体症候群感受性遺伝子を見つけることを目的とする。

抗リン脂質抗体症候群は ELISA 法、ループスアンチコアグラントともに精度が低く、感受性遺伝子が見つければ、本物を診断することが可能となり、将来的には治療に結びつくことも期待できる。

B. 研究方法

対象：GWASにおける疾患感受性遺伝子のオッズ比は通常1.5程度であり、少ない症例数によって効率的にみつけるために特色のある症例の絞り込みが重要である。そのため本研究では不育症かつ、国際抗リン脂質抗体学会が推奨する抗体が強陽性の150例を対象とした。

検体収集施設：名古屋市立大学産婦人科（杉浦真

弓)、北海道大学膠原病内科(渥美達也、堀田哲也助教)、ふじたクリニック(藤田富雄院長)、大阪医科大学(藤田太輔助教)、青木ウイメンズクリニック(青木耕治院長)、成育医療センター産婦人科、膠原病内科(小澤伸晃医長、村島温子医長)、金沢大学医薬保健学域保健学類検査技術学(森下英理子准教授)、順天堂大学膠原病内科(森本真司准教授)

貴重症例のため下記の追加協力施設において倫理委員会の承認を待って検体収集予定である。

神戸大学産婦人科(山田秀人教授)、日本大学産婦人科(山本樹生教授)、国立循環器病センター(池田智明部長)

ゲノムワイド関連解析:

Affymetrix社のアジア系集団に最適化した60万SNPを搭載したSNP arrayを用いて患者150例、健常人200人の解析を行う。

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

現在、患者150例のうちの84例、健常人200人のタイピングを終了した。

また、生データの品質評価、遺伝子型決定作業、統計解析(関連解析)用ソフトウェアの準備が完了した。なお、これまでの解析で、この新しいarrayは比較的保存の悪いゲノムDNAも解析できるメリットを持つことがわかった。タイピング精度評価をクリアした患者79例と健常人191例の関連解析を実施した。

患者79例と健常人191例を比較するGWASによって $P < 10^{-6}$ の有意差をもつSNPが遺伝子Aのintronに1つ認められた。 $P < 10^{-5}$ の有意差を持つSNPはB, C, D, E, F遺伝子に6つ認められた。

D. 考察

解析症例数は現在79例とGWASとしては少数例であるが有望な遺伝子が6つ見つかった。今後150例まで増やして最終的な解析を行い、徳永・西田らが独自に開発したマルチプレックスSNP解析法、DigiTag2法を用いて検出された候補遺伝子の周辺のSNPを網羅的に解析し、高密度関連マッピングを行うことで抗リン脂質抗体関連遺伝子を特定する予定である。

E. 結論

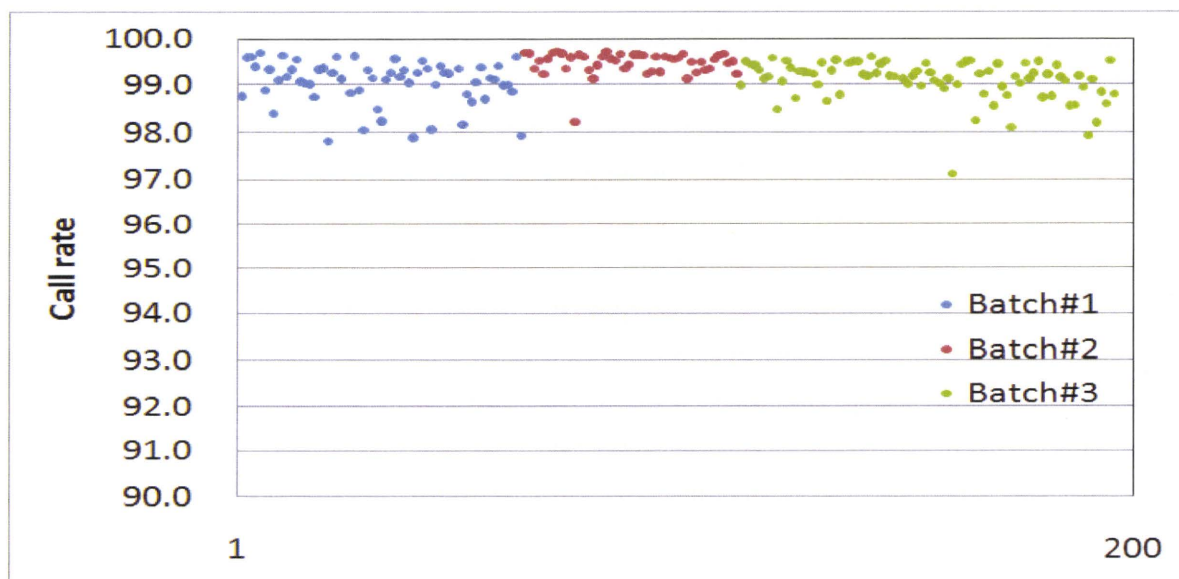
ゲノムワイド関連解析により有望な抗リン脂質抗体症候群関連遺伝子候補をみつけた。

F. 健康危険情報

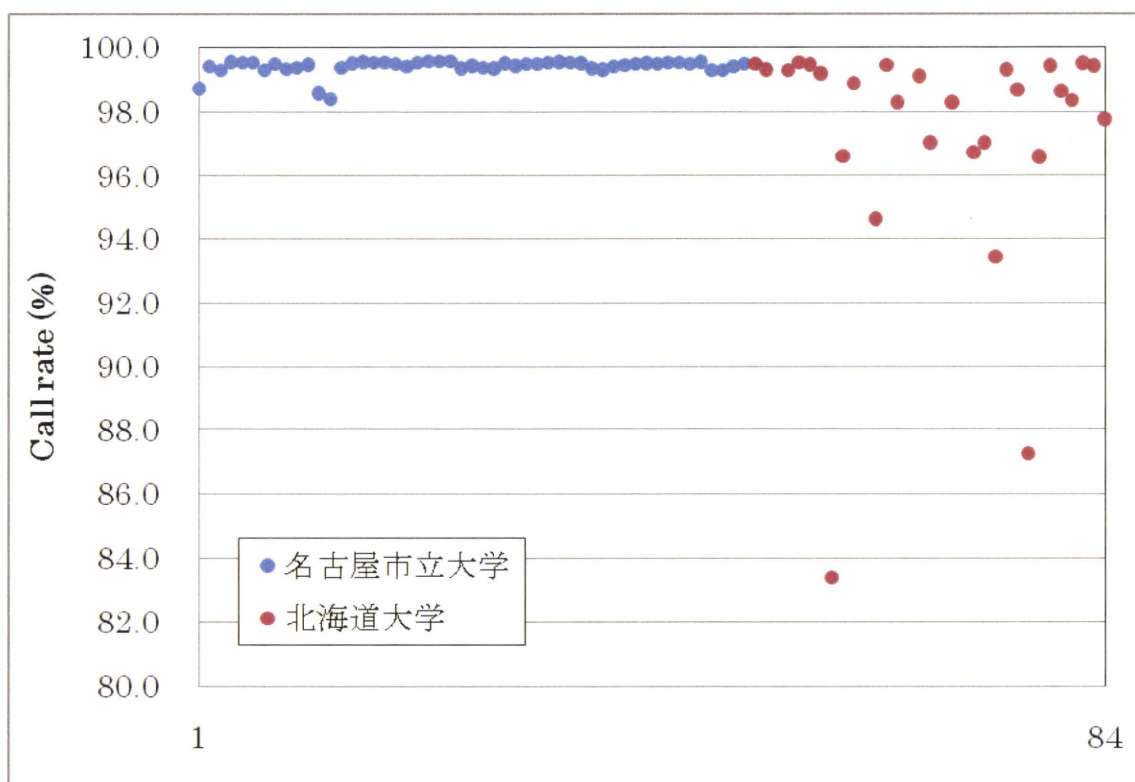
なし

G. 研究発表

未発表



健常人タイピング精度評価をクリアした 191 検体のタイピングデータ



抗リン脂質抗体症候群患者 84 検体のタイピングデータ

Chromosome	Allele		position	Gene	P-value	OR	Pt			Co		
	A	B					AA	AB	BB	AA	AB	BB
3	A	G	intron	A	6.628E-07	2.934	6	41	31	4	49	138
11	T	C	upstream	B	2.832E-06	2.457	22	40	16	23	77	91
14	T	C	upstream	C	3.281E-06	2.737	8	36	34	4	51	136
14	A	G	upstream	C	4.559E-06	0.369	34	35	8	136	51	4
4	T	G	downstream	D	5.214E-06	0.336	42	33	4	151	38	1
8	T	G	intron	E	7.58E-06	3.564	4	21	53	1	21	169
11	A	G	upstream	F	7.931E-06	0.422	17	40	20	92	77	21

患者79例と健常人191例を比較するGWASによってP値が 10^{-7} オーダーの有意差をもつSNPが遺伝子Aのintronに1つ認められた。 10^{-6} オーダーの有意差を持つSNPはB, C, D, E, F遺伝子に6つ認められた。

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

岡崎コホート研究

研究代表者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	鈴木貞夫	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	北折珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教

研究要旨

本邦において習慣流産は 0.9%、不育症は 4.2%の頻度であり、妊娠経験者の 38%が流産を経験していることが明らかとなった。不育症患者数は（2 回以上連続流産として、既往も含めて）140 万人、年間約 3 万組が発症していると推定する。

流産、不育症経験者は流産経験のない女性よりも 1.6 倍、3.2 倍離婚率が高いことが明らかになった。流産はありふれた妊娠合併症であり、不育症患者の 9 割が生涯出産可能なことを国民に啓発する必要がある。

流産経験者は胃炎、胃潰瘍、脂肪肝、アトピー性皮膚炎、心筋梗塞を罹患しやすいことが明らかになった。流産経験者はこれらの疾患に注意する必要がある。

A. 研究目的

不育症は、「妊娠はするけれど流産、死産によって生児を得られない場合」をいい、3 回以上連続する習慣流産を含む。習慣流産の頻度は欧米の古い文献で約 1%とされているが、本邦での頻度はまったく調査がされていない。不育症の実態を知る上で頻度の調査は極めて重要である。

B. 研究方法

愛知県岡崎市において生活習慣と遺伝子多型に関する文部省科学研究が名古屋市立大学公衆衛生学講座（研究代表者：鈴木貞夫）によって実施中である。健康診断を受ける 35 歳から 79 歳の一般市民に対する調査であり、問診表に妊娠歴を加えることで頻度が計算できる。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2010 年 6 月の時点で岡崎研究は完了。
コホート数：6086 名、女性：2733 名

妊娠あり：2503 名（平均 2.96 回）

流産あり：953 名（38.1%）

2 回以上連続流産あり：105 名

3 回以上連続流産あり：22 名

したがって、習慣流産は 0.88%、不育症は 4.2%、妊娠経験者の 38%が流産を経験していた。

BMI は流産、不育症ともに影響を与えなかった。20 歳の月経不順が強い人ほど不育症頻度が増加した ($p=0.04$)。

離婚経験は流産なしの 3.0%に対し、流産経験者 5.1%、不育症 8.8%であり、流産が夫婦関係に深刻な影響を及ぼしていることが明らかになった ($p=0.015, 0.016$)。

流産と胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、大腸ポリープ、B 型肝炎、C 型肝炎、肝硬変、脂肪肝、結核、喘息、気管支炎、糖尿病、高脂血症、高血圧、アトピー、尿路結石、乳腺症、脳卒中、心筋梗塞との関係を調べたところ、流産と胃潰瘍 ($P=0.035$)、胃炎 (0.000)、脂肪肝 (0.031)、アトピー性皮膚炎 (0.031)、心筋梗塞 (0.065) の間に関係がみられた。

現在の健康感は不育症 74.4(14.2)、流産経験者 75.1(14.8)、流産なし 75.7(13.3)であり、流産と関係がなかった。また、現在の幸福感は不育症 78.1(14.7)、流産経験者 79.7(14.9)、流産なし 79.4(14.6)であり、流産と関係がなかった。

不育症経験者の 95.2%(100/105)が出産し、89.5%(94/105)が授乳している(=生児を得ている)ことが明らかになった。

D. 考察

2007年人口統計から35-79歳女性の数は3681万人であり、2回以上連続流産した女性は $x105/2733=141$ 万人

1年あたりの発症数はこれを45年で割って31,427組/毎年という計算が成り立つ。ただし45年間で出産数は減少し、妊娠女性の高齢化により流産率は増加しているので補正は必要である。

不育症(2回以上連続流産として)患者数140万人、年間約3万組の発症数と推定できる。

欧米ではBMIが流産、不育症と関係するという報告が散見されるが、本邦での関係は明らかではなかった。日本人はCaucasianほど肥満が著名ではなく、やせの問題もあり、単純な疫学調査では明確にすることが出来ないと考えられた。

黄体機能不全は我々の過去の研究でも反復流産患者の23%にみられたが、プロゲステロン投与が生児獲得率を改善するというデータはない。本疫学調査で、20歳の月経不順が強いほど不育症頻度が高いということは、内分泌の関与は明らかであり、多のう胞性卵巣症候群PCOSに関する今後の検討が必要と考えられた。

流産の原因は不明なことが多く、不育症の約20%が原因不明である。流産経験者に胃炎、胃潰瘍、アトピー性皮膚炎、脂肪肝、心筋梗塞が関与していることが明らかになった。脂肪肝はPCOSで見られることがあり、日本人においても不育症とPCOSが関与する可能性が示された。心筋梗塞は抗リン脂質抗体が関与する可能性もあるが、不育症

における頻度はさほど高くなく、血管内皮細胞障害によって子宮局所の血流障害を介した流産の原因を調べる必要があると考えられた。

消化器疾患はピロリ菌によって起こることが判っており、今後ピロリ菌と不育症の関係も明らかにする必要がある。アトピー性皮膚炎は環境中の化学物質が刺激となる自己免疫疾患と考えられている。不育症も自己免疫異常、細胞性免疫異常との説もあり、共通の原因があることが推定できる。

流産、不育症は離婚頻度を増加させることが明らかになった。流産は男性より女性の精神的影響度の高い疾患であり、夫婦関係に影響を及ぼすという報告は多いが、離婚率も上昇させるほど深刻なものであるなら、流産が極めてありふれた妊娠合併症であり、その後の出産が十分できることを国民に啓発することが重要と考えられた。

不育症経験者の少なくとも89.5%が生児を得ていることが明らかになった。本研究では死産を出産に含めて回答している者もいると推定されるため、95.2%の出産の中には生児を得ていないものがあるかもしれないが、母乳を与えた経験者が89.5%存在することは少なくともこれだけは生児を得ていると言える。「子宮奇形研究」において不育症患者の85.5%が生児獲得していることを報告した。この研究では流産後に通院を辞めた患者を「失敗」としているため、85.5%にとどまったが、岡崎コホート研究では生涯出産は不育症患者でも少なくとも約9割が可能であることを示した。

鈴木協力者は問診表のなかに人工妊娠中絶術について記載したくないとしてこれを加えなかった。そのため、流産の中に人工流産が入っている可能性を指摘している。しかし、日本語として「流産」との質問に対し、「中絶」を加えて考えることは日本人女性ではほとんどないと推測する。

E. 結論

本邦において習慣流産は0.9%、不育症は4.2%の頻度であり、妊娠経験者の38%が流産を経験し

ていることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Kitaori T, Ozaki Y. The frequency of recurrent miscarriage and the influence on further marital relationship and illness: Okazaki Cohort Study in Japan. Submitted.

2. 杉浦真弓. 産婦人科学レビュー2011「不育症・習慣流産」総合医学社 in press.

3. 杉浦真弓. 「流産（習慣流産・不育症を含む）」今日の治療指針 2010.医学書院 1034.

4. 岡井崇、杉浦真弓、松田義雄、上妻志郎「座談会：産婦人科医師の視点からみた妊娠女性の高齢化」日本医師会雑誌 2011; 139; 2056-2121.

5. 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 2010; 68: 2351-2356.

6. 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 2010; 40: 1133-1136.

7. 杉浦真弓. 「不育症に対する抗凝固療法」産婦人科の実際 2010; 59: 1291-1295.

8. 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 2010; 58: 133-136.

2. 学会発表

1. 杉山ちえ、鈴木貞夫、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏、杉浦真弓「不育症の頻度調査—岡崎研究」第 63 回日本産科婦人科学会学術集会. 2011. 8. 29-31. 大阪

2. 杉浦真弓「習慣流産のエビデンスを求めて」日本産科婦人科学会石川地方部会. 2011. 3. 26. 金沢市.

3. 杉浦真弓「不育症の遺伝学的原因の検索」第 16 回信州遺伝子診療研究会. 2011. 1. 28. 信州.

4. 杉浦真弓「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特別講演. 2011. 1. 8-9. 小名浜.

5. 杉浦真弓「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特別講演. 2010. 11. 21. 富山.

6. 杉浦真弓「不育症の検査と治療」第 55 回日本生殖医学会教育講演. 2010. 11. 11-12. 徳島.

7. 杉浦真弓「不育症の検査と治療」不育症友の会ハートビートくらぶ講演会. 2010. 10. 31. 東京.

8. 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特別講演. 2010. 10. 10. 福島.

9. 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.

10. 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.

11. 杉浦真弓「不育症のカウンセリング」第 62 回日本産科婦人科学会生涯研修プログラム. 2010. 4. 23-25. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数

研究代表者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	鈴木貞夫	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	北折珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教

研究要旨

双角子宮、中隔子宮などの子宮奇形が不育症に影響を及ぼすことが世界で初めて前方視的検討によって証明された。本研究の抗リン脂質抗体陽性率から計算すると本邦の産科的抗リン脂質抗体症候群患者はおよそ 6 万 4 千人存在すると推定する。年間約 1,400 人の患者が発生していると推測する。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる“本物”は 1 万 4 千人程度と推定する。

A. 研究目的

子宮奇形は正常分娩歴のある女性よりも不妊症、さらに反復流産患者に高頻度にみられる。そのため、双角子宮、中隔子宮に対して形成手術がおこなわれている。しかし、反復流産患者において子宮奇形が見つかった場合にその後の生児獲得率が子宮正常の患者と比較して検討した研究はない。

B. 研究方法

1986 年から 2007 年に不育症精査のために名古屋市立大学を受診した 1676 組の夫婦について子宮奇形の頻度を調べた。さらに子宮奇形をもつ患者と子宮正常の患者のその後の妊娠帰結を比較検討した。

当院での抗リン脂質抗体は国際学会の基準にある aPTT 法ループスアンチコアグラント(LA)、RVVT-LA, β 2glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体を用いた。

C. 研究結果

1676 人のうち、54 人(3.2%)に弓状子宮を除く子宮奇形を認めた。精査後初回妊娠において双角子宮、中隔子宮をもつ患者の 59.5%(25/42)が生児獲得し、子宮奇形および夫婦の染色体異常を持た

ない患者の 71.7%(1096/1528)が生児獲得した ($p=0.084$)。さらに累積成功率を調査した結果は 78.0%, 85.5%であり、有意差は認められなかった。しかし、流産絨毛の染色体異常率は 15.4 % (2 of 13) と 57.5 % (134 of 233)であり、子宮奇形を持つ患者は有意に染色体正常流産を経験していた。

なお、抗リン脂質抗体陽性は 10.7%であり、抗体陽性が持続し、国際抗リン脂質抗体学会の診断基準を満たす抗リン脂質抗体症候群は 4.5%の頻度であった (図)。さらに生涯に抗体持続し、ゲノムワイド関連解析に用いられた患者は約 1 %だった。

D. 考察

不育症頻度調査から、2007 年人口統計から 35-79 歳女性の数は 3681 万人であり、2 回以上連続流産した女性は $105/2733=141$ 万人と計算できる。抗リン脂質抗体症候群の頻度は 4.5%なので 6 万 4 千人が存在すると推定し、1 年あたりの発症数はこれを 45 年で割って 1,400 人/毎年という計算が成り立つ。

E. 結論

先天性子宮奇形は不育症の危険因子であり、胎

児染色体正常流産を起こすことが明らかとなった。しかし、子宮奇形があっても78%が出産しており、染色体異常、子宮奇形のない患者は85.5%出産に至っていることが世界で始めて明らかになった。

本研究の抗リン脂質抗体陽性率から計算すると本邦の産科的抗リン脂質抗体症候群患者はおよそ6万4千人存在すると推定する。年間約1,400人の患者が発生していると推測する。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる“本物”は1万4千人程度と推定する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010. 93(6): 1983-8.
2. 杉浦真弓. 産婦人科学レビュー2011「不育症・習慣流産」総合医学社 in press.
3. 杉浦真弓. 「流産（習慣流産・不育症を含む）」今日の治療指針 2010. 医学書院 1034.
4. 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 2010; 68: 2351-2356.
5. 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 2010; 40: 1133-1136.
6. 杉浦真弓. 「不育症に対する抗凝固療法」産婦人科の実際 2010; 59: 1291-1295.
7. 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 2010; 58: 133-136.

2. 学会発表

1. 杉浦真弓「習慣流産のエビデンスを求めて」日本産科婦人科学会石川地方部会. 2011. 3. 26. 金沢市.

2. 杉浦真弓「不育症の遺伝学的原因の検索」第16回信州遺伝子診療研究会. 2011. 1. 28. 信州.
3. 杉浦真弓「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特別講演. 2010. 11. 21. 富山.
4. 杉浦真弓「不育症の検査と治療」第55回日本生殖医学会教育講演. 2010. 11. 11-12. 徳島.
5. 杉浦真弓「不育症の検査と治療」不育症友の会ハートビートくらぶ講演会. 2010. 10. 31. 東京.
6. 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特別講演. 2010. 10. 10. 福島.
7. 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.
8. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得
なし
5. 実用新案登録
なし
6. その他
なし

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性

研究代表者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者 片野衣江 名古屋市立大学大学院医学研究科講師
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教

研究要旨

生児獲得率はヘパリン群では 77 %、オルガラン群では 82 %であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3 % (2/22)であり、そのうち HIT が 1 例であった。オルガランは抗リン脂質抗体症候群の流死産予防効果があり、血小板減少症、出血が危惧される患者において選択枝になりうると考えられた。

A. 研究目的

アスピリン・ヘパリン併用療法は抗リン脂質抗体症候群の流死産予防に有効である。しかしヘパリン惹起性血小板減少症 HIT を起こすと母体にとって深刻な事態をもたらすことが判っている。ダナパロイドをヘパリンの代わりに用いた報告はあるが、流死産予防に有効かどうかは検討されていない。本研究は抗リン脂質抗体症候群におけるダナパロイドの有用性を調べた。

B. 研究方法

2005 年から 2009 年に来院した 2 回以上の流産もしくは 1 回以上の子宮内胎児死亡を経験し、抗リン脂質抗体強陽性が 12 週間以上持続した 33 人をヘパリン療法とオルガラン療法の 2 群に分けて検討した。両群とも妊娠 4 週から低用量アスピリンを内服した。オルガランは 1250U/日、カプロシンは 10000U/日を自己注射とした。両群の生児獲得率と副作用を調べた。

C. 研究結果

生児獲得率はヘパリン群では 77 % (17/22)、オルガラン群では 82 % (9/11)であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3 % (2/22)であり、そのうち

HIT が 1 例であった。オルガラン群では血小板減少症を認めなかった。胎児先天異常は両群ともに認めなかった。

D. 考察

ダナパロイドは抗リン脂質抗体症候群における流死産予防に有効であることが明らかになった。ダナパロイドは皮下注射が可能なヘパリンノイドであり、未分画ヘパリンよりも出血が少ないとされている。皮下注射が可能なヘパリン様物質として本邦で最初に承認された。コストはカプロシンよりも高額なため自費診療である流死産予防の第 1 選択になるかどうかは不明だが、最も重篤な副作用である HIT の心配がないため、血小板減少が危惧される患者に対する選択としては有用と考えられる。

E. 結論

オルガラン（ダナパロイド）はヘパリンと同等の流死産予防効果が認められた。血小板減少症、出血が危惧される症例には今後選択される可能性がある。

G. 研究発表

第 27 回ヨーロッパヒト生殖医学会発表予定

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「難治性不育症に関連する遺伝子の網羅的探索」

習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義

研究代表者	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	水谷 栄太	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生
研究協力者	中西 真	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎 康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	鈴木 伸宏	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	山田 千里	名古屋市立大学大学院医学研究科技術員
研究協力者	大瀬戸久美子	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生

研究要旨

染色体不分離減少に関与し「習慣流産患者の 7.7% (2/26)に見られた」と報告された SYCP3 遺伝子変異は本研究において患者 1 例、対照 1 例に確認された。変異のあった患者の胎児染色体は 2 回とも正常であり、この変異は胎児染色体異常流産の原因ではないことが明らかになった。

A. 研究目的

散発流産の 70%に胎児染色体数的異常がみられ、習慣流産の中にも胎児染色体異常を繰り返している症例が 51%存在すること、またこれらの胎児染色体異常流産経験者はその後の生児獲得率は胎児染色体正常の症例よりも良好であることを私たちは報告した(Ogasawara et al. 2000)。胎児染色体異常が原因の場合は確率の問題であることを説明する精神的援助が大切であり、そのことが児獲得につながっている。

最近、減数分裂時の不分離減少に関与する SYCP3 遺伝子変異が習慣流産患者 26 人中 2 人にみつかった(Bolor H, et al. Am J Hum Genet 2009)。これは世界で最初の習慣流産の遺伝子発見として新聞にも掲載され着目されたが、臨床的意義はまったく不明であった。SYCP3 遺伝子変異の臨床的意義を調べることを目的とした。

B. 研究方法

101 人の習慣流産患者と流産歴がなく出産歴のある 82 人の健常女性について DNA を抽出し、

SYCP3 遺伝子のエクソン 7-9 とイントロンの配列を調べた。

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

過去に報告された 657T>C 変異が患者 1 例、対照 1 例に認められた。IVS7-16_19 delACTT、643delA その他の変異は認められなかった。変異の確認された患者の流産染色体は 46,XX, 46,XY であった。

2 回以上胎児染色体検査が可能であった 18 例のうち 9 例は胎児染色体異常流産を、7 例は胎児正常流産を繰り返していた。

D. 考察

習慣流産患者に報告された SYCP3 遺伝子変異 657T>C, IVS7-16_19 delACTT、無精子症に報告された 643delA のうち 657T>C 変異が見つかったが、この患者の胎児染色体は 2 回とも正常であったことが確認され、SYCP3 遺伝子変異は

胎児染色体異常習慣流産と関係がなかった。

習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。胎児染色体異常流産は妊娠予後がいいことがわかっており、不育症集団のサブグループとして分類することが出来ると考えられた。

E. 結論

SYCP3 遺伝子変異は胎児染色体異常習慣流産界と関係がなかった。習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. *Hum Reprod* in press.

2. 学会発表

1. 水谷栄太、鈴森伸宏、大瀬戸久美子、大林伸太郎、熊谷恭子、尾崎康彦、中西真、杉浦真弓「習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異解析」第63回日本産科婦人科学会. 2011.8.29-31. 大阪.

2. Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. 23th European Society of Human Reproduction and Embryology. July 23-28. 2011 .

3. 水谷栄太、鈴森伸宏、大瀬戸久美子、大林伸太郎、熊谷恭子、尾崎康彦、中西真、杉浦真弓「習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異解析」第55回日本人類遺伝学会. 2010. 10. 28-30. 大宮.

4. 杉浦真弓「不育症の遺伝学的原因の検索」第16回信州遺伝子診療研究会. 2011. 1. 28. 信州.

5. 杉浦真弓「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特別講演. 2011. 1. 8-9. 小名浜.

6. 杉浦真弓「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特別講演. 2010. 11. 21. 富山.

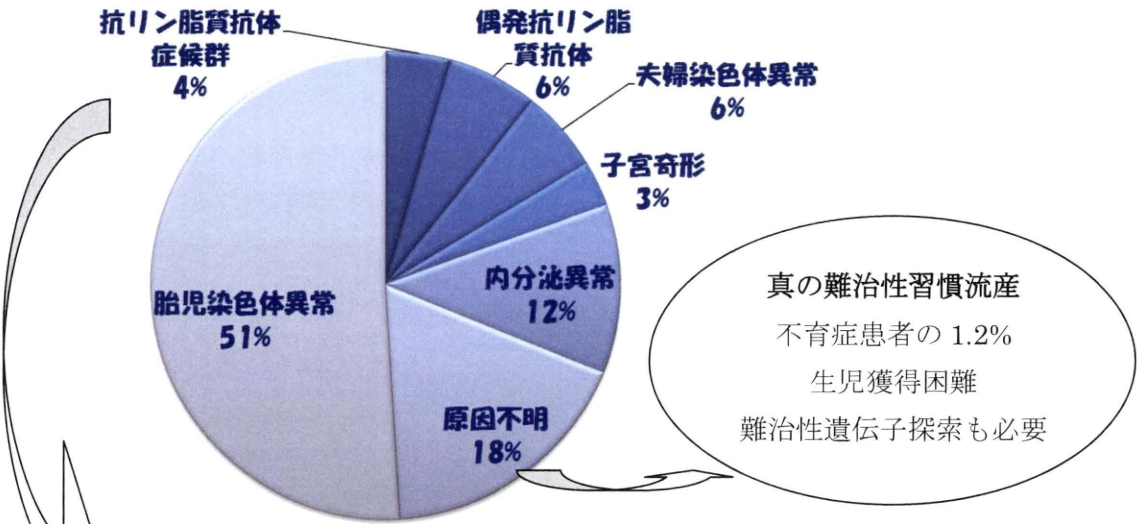
H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

不育症頻度調査
 不育症 4.2%、習慣流産 0.9%
 流産経験者 38%
 本邦の不育症患者 140 万人と推定

名古屋市立大学の 1676 組の不育症患者の異常頻度



本邦の産科的抗リン脂質抗体症候群患者はおよそ 6 万 4 千人。年間約 1,400 人の患者が発生していると推測する。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる
 “本物”は 1 万 4 千人程度と推定する

抗リン脂質抗体症候群
 ゲノムワイド関連解析

2010年(平成22年)11月18日 木曜日 12版 ▲ 生活 22

不育症、多くが出産可能

原因の大半、胎児の染色体異常か

不育症の主な原因と治療

- 抗リン脂質抗体異常
免疫異常で血液が固まりやすくなる
→アスピリンやヘパリンなどの薬物治療
- 子宮形異常
子宮腔が二つに分かれている一子宮頸手術などをすることもある
- 夫婦の染色体異常
夫婦のいずれか、または双方の染色体に異常
→流産率は高くなるが、出産できる
- 胎児の染色体異常
夫婦に原因がなくても一定の割合で起る。高齢妊娠ほど起きやすい。特に治療しなくても、妊娠を繰り返せば、出産できる

流産回数	出産成功率
2	76.6%
3	67.6%
4	63.0%
5	51.3%
6	35.9%
7	33.3%
8	23.4%
9	21.4%
10以上	8.1%

名古屋国立大調べ

妊娠3回で8割出産

「不育症の原因は、胎児の染色体異常が大半を占める。夫婦の染色体異常や、子宮の形異常、免疫異常などによる原因もあるが、胎児の染色体異常が原因の割合は約7割に達する。不育症の原因は、胎児の染色体異常が大半を占める。夫婦の染色体異常や、子宮の形異常、免疫異常などによる原因もあるが、胎児の染色体異常が原因の割合は約7割に達する。」

効果不明の治療法も

「不育症の原因は、胎児の染色体異常が大半を占める。夫婦の染色体異常や、子宮の形異常、免疫異常などによる原因もあるが、胎児の染色体異常が原因の割合は約7割に達する。不育症の原因は、胎児の染色体異常が大半を占める。夫婦の染色体異常や、子宮の形異常、免疫異常などによる原因もあるが、胎児の染色体異常が原因の割合は約7割に達する。」

【アピタル】 読者 医療サイト・アピタルに、意見交換や交流ができる「読者ひろば」を開設しています。



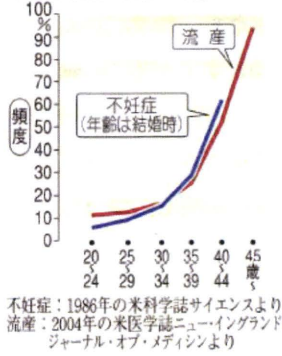
（第3種郵便物認可）

出産の高年齢化

名古屋市立大病院
杉浦教授に聞く

不妊症・流産 リスク高まる

不妊症、流産と女性の年齢との関係



理解や知識不十分 生殖医療に 過剰な期待

晩婚化に伴い女性の妊娠・出産が高年齢化している。体外受精など生殖医療の進歩で、かつては妊娠できなかった女性が子どもを持つようになったが、加齢とともに妊娠しにくくなるのも事実。産婦人科の現場では不妊症になってから後悔する患者が増えているという。国内の大学で現職として一人の女性産婦人科主任教授である名古屋市立大病院の杉浦真弓教授に話を聞いた。



不妊になって後悔する女性が少ないと話す名古屋市立大病院産婦人科の杉浦真弓教授
—名古屋瑞穂区

「はきりしたデータはないが、妊娠の年代別死亡率が最も低いとされる20代だろう。しかし、全国の産婦人科医師に対するアンケートで女性医師の34%が同僚や上司から妊娠や出産を先送りするように言われた経験があった。ほかの職場でもっとも多いのではないかと。リウマチやうつ病などで薬を飲んでいる患者で、薬の副作用が心配で妊娠を控えている人も多い。薬を選べば問題がない場合もあるのに産婦人科に相談してほしい」

「厚生労働省の統計による不妊症は6%だが、40代前半と、2009年の出産年齢は30歳以上が59%、35歳以上では23%で、高年齢化が進んでいる。何が問題か。」「妊娠できない不妊症や流産の頻度が高まる。欧米のデータでは、20代前半に結婚した女性」

「加齢で胎児異常や難産が増えるという意識は多くの女性が持っていると思うが、妊娠できなくなるとか、流産率が上がるとかというのは、切実には分かっていない。自分は何とかなると思っている。中には結婚しても40歳まで避妊する人がいる。妊婦女性約250人を対象にした調査で、『子どもは欲しい』と回答したのは91%だが、あわせて後悔するかもしれない。今の仕事と引き換えに子どもが産めなくなる可能性を考えて、人生を選択してもいい」

「学校では教えないのか。」「月経の周期や避妊法などについては教えているが、不妊症については教えているところはない。母親の世代も習っていない。名古屋市の独り身女性約250人を対象にした調査で、『子どもは欲しい』と回答したのは91%だが、あわせて後悔するかもしれない。今の仕事と引き換えに子どもが産めなくなる可能性を考えて、人生を選択してもいい」

「職場などで女性差別をばねのけて、やっとならぬいい仕事ができるようになって、自分の意思で出産を先送りしてしまう。しかし、不妊症になって初めて後悔するかもしれない。今の仕事と引き換えに子どもが産めなくなる可能性を考えて、人生を選択してもいい」

「体外受精で妊娠する可能性は30代で20%、40代で10%、そこからさらに流産や死産のハードルがある。有名な40代半ばで出産したなどの報道があるが、珍しいケースを見ても自分も出産できると勘違いしている」

「妊娠の年齢別死亡率が最も低いとされる20代だろう。しかし、全国の産婦人科医師に対するアンケートで女性医師の34%が同僚や上司から妊娠や出産を先送りするように言われた経験があった。ほかの職場でもっとも多いのではないかと。リウマチやうつ病などで薬を飲んでいる患者で、薬の副作用が心配で妊娠を控えている人も多い。薬を選べば問題がない場合もあるのに産婦人科に相談してほしい」

「仕事や収入、経済状況から妊娠を先送りする人もいる」

「職場などで女性差別をばねのけて、やっとならぬいい仕事ができるようになって、自分の意思で出産を先送りしてしまう。しかし、不妊症になって初めて後悔するかもしれない。今の仕事と引き換えに子どもが産めなくなる可能性を考えて、人生を選択してもいい」