

Association between paternal
schizophrenia and low birthweight: a
nationwide population-based study.
Schizophr Bull. 2009 May;35(3):624-30.

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

<参考資料>

表 1: 母親と父親の性格の相関 (相関係数)

	NS(母親)	HA(母親)	RD(母親)	P(母親)	SD(母親)	C(母親)	ST(母親)
NS(父親)	0.11*	-0.04	-0.01	0.04	0.08	0.01	-0.01
P値	0.03	0.48	0.82	0.46	0.13	0.86	0.84
HA(父親)	-0.02	0.09†	-0.05	0.01	-0.13*	-0.04	0.04
P値	0.70	0.07	0.33	0.79	0.01	0.47	0.44
RD(父親)	0.01	-0.04	0.10*	0.05	0.12*	0.14*	0.10*
P値	0.81	0.44	0.05	0.31	0.02	0.01	0.05
P(父親)	-0.02	0.05	0.07	-0.03	0.03	-0.06	-0.06
P値	0.74	0.32	0.19	0.58	0.51	0.25	0.25
SD(父親)	-0.03	-0.06	0.09†	0.01	0.15*	0.05	0.01
P値	0.54	0.20	0.07	0.78	0.00	0.32	0.84
C(父親)	-0.02	-0.02	0.12*	0.10*	0.12*	0.13*	0.10*
P値	0.63	0.72	0.02	0.05	0.02	0.01	0.05
ST(父親)	0.01	0.00	0.00	0.06	0.03	-0.01	0.16*
P値	0.89	0.96	0.94	0.22	0.61	0.80	0.00

NS; Novelty seeking (新奇性追求)、HA; Harm avoidance (損害回避)、RD; Reward dependence (報酬依存)、P; Persistence (持続)、SD; Self-directedness (自己指向性)、C; Co-operativeness (協調性)、ST; Self-transcendence (自己超越)

*p<0.05, †p<0.1

表 2: 母親の性格と出生アウトカム(Co-efficient)

	Birthweight (g)		Gestational age (day)	
	Crude Coefficient	Adjusted coefficient	Crude Coefficient	Adjusted coefficient
新奇性追求 (NS)	-0.36	0.12	0.03	0.03
損害回避 (HA)	-2.49	-1.25	-0.20	-0.01
報酬依存 (RD)	1.24	1.83	-0.0009	-0.01
持続 (P)	-1.83	-1.50	-0.09*	-0.09*
自己指向性 (SD)	1.62	1.24	-0.03	-0.05
協調性 (C)	-1.99	-2.14	-0.13*	-0.16*
自己超越 (ST)	-0.48	-0.85	0.02	0.02

*p<0.05

表 3 : 父親の性格と出生アウトカム(Co-efficient)

	Birth weight (g)		Gestational age (day)	
	Crude Coefficient	Adjusted coefficient	Crude Coefficient	Adjusted coefficient
新奇性追求 (NS)	-0.03	1.10	-0.002	0.04
損害回避 (HA)	-3.68*	-3.01	-0.03	-0.02
報酬依存 (RD)	1.85	1.57	0.08	0.05
持続 (P)	2.34†	2.37†	0.05	0.04
自己指向性 (SD)	4.40*	2.41	0.05	0.02
協調性 (C)	5.09*	4.33†	0.09	0.04
自己超越 (ST)	2.44	2.53†	0.06	0.08†

*p<0.05, †p<0.1

分担課題: 新生児のエピゲノム多様性の解析

研究分担者 秦健一郎

研究要旨

エピジェネティックな遺伝子発現制御は、ヒトの発生と生存に必須の機構である。その代表例である DNA メチル化によるエピジェネティックな遺伝子発現制御は、環境によって変化し、細胞分裂を経て安定に長期にわたり遺残する。このような現象は、胎内環境が胎児や出生児に長期にわたり与える影響を説明するモデルとなり得る。本研究では、出生児のエピゲノム異常を解析する基盤を整備し、特異症例のエピゲノム異常検出を試みる。

A. 研究目的

胎内環境や養育環境が、出生児の将来の生活習慣病の発症等に関与する可能性が提唱されている。実際に動物では、初期胚の体外培養などの胚操作技術や、母体の食餌が、児の遺伝子発現を変化させる事が知られている。ヒトでも同様の環境要因による影響が、未知の機構により遺残し、出生後も長期に渡り遺伝発現の変化(遺伝子発現異常)を引き起こす可能性が懸念されているが、系統的な解析は未だになされておらず、本研究で得られる基盤的情報の医学的意義は高い。

B. 研究方法

平成 22 年度

分娩後に、胎盤の異なる部位 4 箇所から胎盤組織片(径 1cm 程度)と、臍帯血を 2ml 以上採血する。EDTA あるいはヘパリン等の抗凝固剤入りの採血管を用い、精製処理まで凍結保存する。母体血は、いずれの時期に採血したものでも利用可能であり、CBC 検査用の EDTA 採血管で 2ml を採取し、同様に凍結保存する。胎盤組織片からは、ゲノム DNA と RNA を回収する。血液からは、ゲノム DNA を精製回収する。

平成 23 年度

初年度に続き、検体の収集を続ける。解析対象症例(正常症例)を抽出し、対象症例のゲノム DNA をバイサルファイト PCR 法により処

理し、非メチル化シトシンをチミンに変換する。バイサルファイト PCR 法によって変換された塩基配列の一塩基多型を利用して、任意の領域の DNA メチル化状態を、一塩基レベルの解像度で、かつ定量的に解析する。これらの解析から、正常例におけるエピゲノム多様性(エピジェネティックな修飾状態の揺らぎ、正常範囲)を検証し、異常症例の検出に必要な基準値を設定する。

平成 24 年度

特に、絨毛細胞の分化異常が疑われる症例を抽出し、バイサルファイト PCR 法による DNA メチル化状態の定量初解析を行う。次年度までの解析で得られた、正常新生児のエピゲノム多様性の基準値を参考に、逸脱する領域、症例群の有無を検討する。

倫理面への配慮

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。本研究に関わる症例検体収集及び解析の詳細は、国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を受けた(承認番号 234、406)

C. 研究結果

初年度(H22 年度)は、主に検体収集体制の構築を行った。研究協力機関で、我々の倫理申請を基に、本研究を行うための倫理申請を行った。高品質の血液検体および胎盤組織を、安全かつ効率的に、研究協力機関から収集する体制

を整えた。検体数の増加に伴い、血液サンプルからのゲノム DNA 回収は、自動化ロボットを利用し、自動化ロボットを利用する際の検体量、検体の状態（抗凝固剤、凍結の影響）、DNA 濃度、その後の解析実験への影響を検証した。

本年度（H23 年度）は、正常例（特に合併症を認めない正期産の臍帯血）を中心に、網羅的な DNA メチル化解析を試験的に行った。特に、ヒトで特殊な DNA メチル化制御を受けている約 30 領域を、定量的に解析する系を立ち上げた。

D. 考察

エピジェネティックな遺伝子発現制御は、正常なヒトの発生と生存に必須であると同時に、様々な疾患との関連も明らかになりつつある。特に、がんにおけるエピジェネティックな異常を網羅的に調べる大規模なプロジェクト（エピゲノムプロジェクト）が、ヒトゲノムプロジェクトに続く国家規模の国際プロジェクトとして進行中であるが、本邦は欧米諸国を中心としたグループの後塵を拝している。

エピジェネティックな情報は、ジェネティックな情報（遺伝子配列）と異なり、発生時期や臓器によって異なる可能性がある。すなわち、新生児のエピジェネティックな状態を評価するには、新生児の組織を解析することが必須である。また、ジェネティックな情報には一塩基多型のような多様性・個体差があるが、同様にエピジェネティックな情報にも、個体差があると考えられる。そのためにも、健常者のエピジェネティックな状態を標準値として検証取得することで、全てのエピジェネティックな解析に必要な基盤的知見を提供することができる。

本研究では、エピゲノム多様性の指標として、主に DNA メチル化状態を解析している。DNA メチル化状態は、ゲノムインプリンティングなどの主要な制御機構であり、特に胎児と胎盤の発生発育に重要な役割を担う。がん細胞などを中心とした既知の疾患に対し、既知の原因遺伝子プロモーター領域を標的に、局所的解析が盛んに行われているが、正常分娩例における DNA メチル化状態の多様性（個人差、基準値）は明らかでない。初年度に整備した検体収集体制と、本年度に確立したスクリーニング体制を利用し、新生児のエピゲノム多様性の解析を進め

ていく。

E. 結論

初年度と本年度の研究計画は順調に進行し、多数検体の網羅的なエピゲノム解析（DNA メチル化解析）体制が整備された。今後、最終的な目標である新生児のエピゲノム多様性の解析を進めていく。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Swallowood SA, Tomizawa S, Krueger F, Ruf N, Carli N, Segonds-Pichon A, Sato S, Hata K, Andrewes SR, Kelsey G. Dynamic CpG island methylation landscape in oocytes and preimplantation embryos. *Nat Genet* 43 811-814 2011.
2. O'Doherty AM, Rutledge CE, Sato S, Thakur A, Lees-Murdock DJ, Hata K, Walsh CP. DNA methylation plays an important role in promoter choice and protein production at the mouse Dnmt3L locus. *Dev Biol* 356 411-420 2011.
3. Sato S, Yoshida W, Soejima H, Nakabayashi K, Hata K. Methylation dynamics of IG-DMR and Gtl2-DMR during murine embryonic and placental development. *Genomics* 98 120-127 2011.

1)

2. 学会発表

- 1) 招待講演 秦健一郎：ジェネティクスを越えてエピジェネティクスへ—周産期のエピジェネティクス— 遺伝医学合同学術集会（第 35 回日本遺伝カウンセリング

学会学術集会、第18回日本遺伝子診療学会大会、第17回日本家族性腫瘍学会学術集会)、2011.6.18

- 2) 招待講演 秦健一郎：ヒト異常妊娠のエピジェネティクス 大阪大学蛋白質研究所セミナー 「疾患におけるエピゲノム異常の分子機構」大阪、2011.11.18

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

分担課題: 周産期異常症例の大規模検体収集体制の確立

研究分担者 和氣徳夫 九州大学大学院生殖病態生理学 教授
田中守 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

研究要旨

周産期の異常の多くは、複数の環境要因や遺伝要因の関与する多因子疾患であり、コホート研究で得られるような詳細で正確な臨床経過情報に基づく大規模疫学調査が、解析に有効である。その一方で、多因子疾患で同定される関連因子の多くは寄与率が低く、関連解析で十分な検出力を期待するには、多数(多くは千例規模)の疾患集団の解析が必要とされる場合が多い。そのため、コホート研究では十分な症例を得られない場合が多い。そこで本研究計画では、症例対照研究の体制を基軸に、多数かつ多彩な症例を収集する。検体収集に当たっては、正確な臨床情報と共に、将来の遺伝子解析に供する事が可能な倫理的手続きを踏み、様々な疫学解析手法に供する事の出来るよう対応する。このような大規模検体収集体制を確立し、未知の病因病態の解明に資するリソースを整備する事を目的とする。

A. 研究目的

周産期の異常の多くは、複数の環境要因や遺伝要因が関与していることが示唆されている、いわゆる多因子疾患であり、分子生物学的な解析で明確な結論を得る事が困難である。近年、いわゆるポストゲノムシーケンス技術の著しい進歩に伴い、多数の症例に対し、網羅的な発現解析や全ゲノム領域の一塩基多型解析が可能となり、多因子疾患の病因病態解明に画期的成功を収めつつある。多因子疾患の解析では、コホート研究で得られるような詳細で正確な臨床経過情報が重要である。その一方で、多因子疾患で同定される関連因子の多くは寄与率が低く、関連解析で十分な検出力を期待するには、相当多数(多くは千例規模)の疾患集団が必要とされる場合が多い。そこで本研究計画は、症例対照研究の体制を基軸に、多数かつ多彩な症例を、正確な臨床情報と共に、将来の遺伝子解析に供する事が可能な状態で収集する体制を確立し、周産期に関連する疾患の未知の病因病態の解明に資する症例収集と試験的解析を目的とする。

- 1) 早産症例: 年間 500 症例、本研究終了までに計 2,000 例以上。
- 2) 正常産例(対照群)年間 500 例、本研究終了までに計 2,000 例。
- 3) その他の症例
症例数の根拠
オッズ比 1.4、頻度 5%の関連多型を検出力 80%で同定するのに 1,000 例必要。

【収集する臨床情報】

分娩前

- ① 身長
- ② 体重(非妊時)
- ③ 妊娠歴(流・早産歴、死産歴、FGR 歴、妊娠高血圧既往歴)
- ④ 円錐切除術歴の有無
- ⑤ 嗜好(喫煙、飲酒)
- ⑥ 不妊治療の有無
- ⑦ 母体基礎疾患の有無
- ⑧ 妊娠合併症の有無

分娩後

- ① 分娩週日(早産の際は人工早産か自然早産か)
- ② 分娩時母体年齢
- ③ 分娩時母体体重、体重増加
- ④ PROM の有無

B. 研究方法

【対象症例】

- 1) 妊娠 37 週未満で分娩に至った症例
- 2) その他の異常を伴う周産期症例
- 3) 正常産例(対照群)

【対象予定人数】

- ⑤ 単胎妊娠か多胎妊娠か
- ⑥ 分娩様式
- ⑦ 陣痛促進剤の有無
- ⑧ 臍帯血 2ml
- ⑨ 母体末梢血 2ml

新生児

- ① 胎数
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 頭周囲径
- ⑥ 胸囲
- ⑦ Apgar 値
- ⑧ 胎盤重量
- ⑨ LFD (SGA), AFD (AGA), HFD (LGA)の有無
- ⑩ 児の転帰
- ⑪ 児の NICU 管理有無
- ⑫ 児の合併症

【収集する試料】

- 分娩後の臍帯血 2ml
- 母末梢血 2ml
- 父末梢血 2ml

【解析対象遺伝子・ゲノム領域】

- 1) 約 100 万箇所の大規模なゲノム網羅的一塩基多型解析
- 2) 網羅的 DNA メチル化解析 (計約 2 万 6 千箇所の遺伝子プロモーター領域、インプリンティング遺伝子調節領域を中心とした DNA メチル化解析)

4. 倫理面への配慮

ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守し、初年度に本分担研究課題の中心となる医療機関が、各自の倫理委員会の定める倫理申請手続きを行い、承認を得て行っている。本年度は、必要に応じて関連協力機関での倫理申請も行った。

C. 研究結果

初年度は、特に遺伝子解析に対する倫理申請に十分な準備を行った後、検体収集体制の構築を行ない、倫理申請承認後の 2010 年 11 月より、実際に周産期の異常症例の回収を開始した。

本年度は、合計約 330 症例 (正常対照群 150 例、妊娠糖尿病 80 症例、早産 50 症例、胎児発育不全 50 症例)を収集した。

D. 考察

今後、関連病院とも連携し、比較的頻度の高い周産期の疾患 (早産、妊娠糖尿病等)にとどまらず、原因不明の不妊症・不育症や、先天奇形症候群等の、周産期医療にかかわる稀少疾患も含めた検体収集を進めていく。

E. 結論

正確な臨床情報を伴った高品質の臨床検体を、遺伝子解析が可能な倫理的手続きを取ったうえで多数集める事は、今後の大規模網羅的な周産期の疾患解析に必須のバイオリソースである。また、正常分娩を経た女性のゲノム DNA リソースは、世界に類を見ない貴重なものであり、周産期の疾患に止まらず様々な疾患のコントロールとして利用できるゲノムリソースである。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1. Miyakoshi, K., Saisho, Y., Tanaka, M., Shimada, A., Itoh, H., Yoshimura, Y..Pancreatic beta-cell function in women with gestational diabetes mellitus defined by new consensus criteria. Diabetes Care 2011; 34; e8.

2.

2. 学会発表

- 1. 宮越敬、田中守、前原佳代子他日本人妊娠糖尿病合併妊婦における遺伝子多型に関する検討 第 27 回日本糖尿病・妊娠学会学術集会 2011、11 月、神戸市

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

分担課題:周産期異常の統計解析

研究分担者 田嶋 敦 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 准教授

研究要旨

周産期異常を伴う疾患の多くは、その発症に複数の環境要因や遺伝的要因が関わる多因子性を示すことから、その病因病態解明には、詳細で正確な臨床経過情報と、多数の遺伝情報とを同時分析することが可能であるゲノム網羅的アプローチが有効であると考えられる。周産期関連疾患の症例対照研究体制の構築のために、本分担課題では、統計学的観点からの検体収集サポート、ならびに遺伝疫学的解析に必要な統計学的基盤整備を目的としている。本年度は、ゲノム全域 SNP データに基づく症例対照関連分析を行うことにより、周産期疾患のひとつである不育症の遺伝的リスクに関して考察した。

A. 研究目的

周産期異常を伴う疾患の多くは、その発症に複数の環境要因や遺伝的要因が関わる多因子性を示すと考えられている。従って、その要因解明に向けては、多数要因の同時分析が可能であるゲノム網羅的アプローチが有効であると期待されている。本年度は、不育症リスク遺伝子探査を目的として、共同研究により取得されたゲノム全域 SNP 遺伝子型データに基づく症例対照関連分析を行い、不育症の遺伝的リスクに関する考察を行う。

B. 研究方法

Illumina 社 HumanOmni1-Quad BeadChip により決定された SNP 遺伝子型(不育症 78 例、対照 82 例)に基づき、分析された SNP ならびにサンプルの品質管理を行った後、ゲノム全域症例対照関連分析を実施した。SNP 遺伝子型と不育症との関連は、コクラン・アーミテージ傾向性検定により評価した。Bonferroni 多重比較補正法により、検定全体の有意水準値を 0.05 に調整した。

C. 研究結果

SNP、サンプルに対する品質管理基準をそれぞれ設定し、基準を満たした症例対照サンプル(不育症 78 例、対照 80 例)につき、648,009 SNPs(リスクアレル頻度 5%以上の常染色体および X 染色体 SNPs)の疾患関連を統計学的に評価した。

コクラン・アーミテージ傾向性検定 P 値が 10^{-6} を下回る SNP を認めたものの(最小 P 値 = 4.56×10^{-7})、Bonferroni 補正有意水準値 ($0.05/648,009 = 7.72 \times$

10^{-8})を満たす SNP は観察されず、遺伝的効果の大きな不育症関連 common SNP が存在する可能性は低いことが明らかになった。

D. 考察

関連分析に用いたサンプルサイズに関する考察より、本研究において、遺伝子型相対リスク 10 以上のリスク SNP(リスクアレル頻度 5-95%)の統計学的検出力は 80%以上である。したがって、遺伝的寄与率の非常に大きな SNP が不育症発症に関わることはないと推断される。

一方、検定 P 値が 10^{-4} を下回る SNP の数は 91 であり、この数値は、期待値(65 個 = $648,009 \times 10^{-4}$)を上回る。このことは、他の多因子疾患と同様、不育症発症に対しても、遺伝的寄与度が小～中であるリスク SNP が関与することを示唆する。この可能性を評価するためには、より大規模の症例対照関連解析の実施が必要とされる。

E. 結論

周産期異常を伴う疾患のひとつである不育症の遺伝的リスク探査を目的として、ゲノム全域 SNP 遺伝子型データに基づく症例対照関連分析を実施した。統計遺伝学的観点から、遺伝的寄与の非常に大きな不育症リスク SNP が存在する可能性は否定されたものの、寄与が小～中程度の SNP が疾患発症に関わることを示唆する知見を得た。寄与度が小～中のリスク SNP を同定するためには、サンプルサイズのより大きな症例対照関連解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S. Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. J Hum Genet 56(11), 772-778, 2011.
- 2) Nakaoka H, Cui T, Tajima A, Oka A, Mitsunaga S, Kashiwase K, Homma Y, Sato S, Suzuki Y, Inoko H, Inoue I. A systems genetics approach provides a bridge from discovered genetic variants to biological pathways in rheumatoid arthritis. PLoS One 6(9), e25389 2011.

2. 学会発表

なし

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

分担課題:周産期異常のコホート研究体制の確立

研究分担者 齋藤滋 富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科学 教授

研究要旨

周産期の疾患は、多彩な病因病態を背景に持ち、疫学的な研究体制による要因の分析と対策の構築は、今後の周産期医療の発展に必要不可欠である。本研究班では、前向きコホート研究デザインにより、妊産婦の細菌性膣症・頸管炎等の「感染性要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊治療等の「医原性要因」、そして「遺伝的要因」について全国規模の調査を行ってデータベースを構築し、前方視的に周産期における疾患(早産や低出生体重児等)のリスク因子を抽出した後に、これらの予知・予防対策の立案を最終目的とする。

A. 研究目的

日本における早産・低出生体重児の「感染性要因」「ストレス要因」「医原性要因」等の諸要因を、前方視的な全国調査により早産・低出生体重児と最も相関する因子を抽出し、早産、低出生体重児予防に向けた具体的な対応策を提言することを目的とする。併せて、日本各地におけるデータベースを構築して10年後、20年後の状況と比較できる基礎資料を作成する。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

前向きコホート研究を行い、妊婦初期に妊産婦を登録し種々の要因を調査した上で、早産・低出生体重児と関連する因子を抽出し、併せてデータベースを構築する。

2. 研究対象

以下の選択基準を全て満たす妊産婦を対象とする

- (1) 妊娠 13 週 0 日未満に受診した妊産婦
- (2) 本試験の参加にあたり、詳細な説明をけた後、その主旨を十分に理解し、自筆による同意文書が得られた妊産婦(20 歳未満の場合は配偶者(20 歳以上の)または親権者の文書同意が得られた者)

除外基準

- (1) 妊娠 22 週 0 日までに流産に至った症例
 - (2) 担当医師が不適切と判断した場合
- 中止・脱落基準

(1) 本研究から離脱するとの申し入れがあった場合

(2) 妊娠経過中連絡が取れない、もしくは受診しなくなった場合

3. 研究のアウトライン

1) 問診表による背景因子の調査

外来担当医が研究の説明を行なった後に、研究に同意していただいた参加者に同意書を手渡し、記載していただく。担当医は登録番号を記載し、データをインターネット経由で入力する。問診表は第 3 者への開示はせず電子カルテにも記載しない。参加施設代表者は責任を持って問診表を管理し、情報の漏洩がないようにする。

2) 観察スケジュール

初診時(妊娠 12 週 6 日まで)

問診表を参加者に手渡し、担当医師が情報を記載する。

- ① 身長
- ② 体重(非妊時)
- ③ 妊娠歴(流・早産歴、死産歴、FGR 歴、妊娠高血圧既往歴)
- ④ 円錐切除術歴の有無
- ⑤ 嗜好(喫煙、飲酒)
- ⑥ 不妊治療の有無
- ⑦ 子宮内妊娠の確認
- ⑧ 母体基礎疾患の有無
- ⑨ 収入、教育歴、労働環境、服薬歴の確認

妊娠 8～12 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色(タッチスメア)
(Nugent score、ラクトバチルス¹の消失、好中球増加)「三菱化学メディエンス(株)」
- ② 超音波断層法による妊娠週数の確定
- ③ 感染症のチェック

妊娠 20～24 週

- ① 頸管分泌物 Gram 染色「三菱化学メディエンス(株)」
- ② 頸管粘液の採取(IL-8, IL-6, sIL-6R, Cp, fFN, IGF-BPI, Lf 測定、GE 測定、プロテオミクス解析)
- ③ 子宮頸管長の測定

妊娠全期間

- ① 妊娠合併症の有無

分娩後

- ① 分娩週日(早産の際は人工早産か自然早産か)
- ② 分娩時母体年齢
- ③ 分娩時母体体重、体重増加
- ④ PROM の有無
- ⑤ 単胎妊娠か多胎妊娠か
- ⑥ 分娩様式
- ⑦ 陣痛促進剤の有無
- ⑧ 早産例、低出生体重児には、卵膜、胎盤(脱落膜、絨毛膜、羊膜を含む)、臍帯の病理を提出する。絨毛膜羊膜炎の評価は Blanc の分類で、臍帯炎の評価は中山の分類(中山雅弘他 産婦治療 56: 410-413, 1988)で行なう。
- ⑨ 臍帯血 2ml
- ⑩ 母体末梢血 2ml

新生児

- ① 胎数
- ② 性別
- ③ 身長
- ④ 体重
- ⑤ 頭周囲径
- ⑥ 胸囲
- ⑦ Apgar 値
- ⑧ 胎盤重量
- ⑨ LFD(SGA), AFD(AGA), HFD(LGA)の有無

- ⑩ 児の転帰
- ⑪ 児の NICU 管理有無
- ⑫ 児の合併症
- ⑬ 新生児の転帰

4. 倫理面への配慮

倫理面においてはヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する指針を遵守する。本研究内容は、富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会の承認を受けた(富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会 承認番号 臨認22-31号)。

C. 研究結果

初年度は、主に検体収集体制の構築を行った。研究協力機関7箇所、すでに本研究を行うための倫理申請承認を終了し、検体の収集が開始されている。また、研究告知の為のパンフレット等を作成した。

本年度はこれらの体制により検体収集を行い、合計 200 症例を収集した。

D. 考察

従来の疫学的解析に加え、ヒトゲノム・遺伝子解析を行う為、各協力医療機関で慎重な倫理的な取り扱いが求められる。その一方で、詳細な臨床情報等を高い精度で収集する、あるいは後日その確度を検証するのは、極めて困難である。一方で、各医療機関ですでに電子カルテの導入が進められており、理論上は、匿名化のまま、臨床情報との関連付けを行うことが可能であり、

E. 結論

周産期の前向きコホート研究は、国内で類似の研究が少なく、ヒトゲノム・遺伝子解析を併せて行う研究は類例がない。本研究の遂行によって質の高いバイオリソースを構築し、データベース化された臨床情報と遺伝情報の疫学解析を行うための基盤体制が構築された。今後さらなる症例数を増やし、リスク因子の抽出により周産期医療への応用展開を目指す。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsuda Y, Kawamichi Y, Hayashi K, Shiozaki A, Satoh S, Saito S. Impact of maternal age on the incidence of obstetrical complications in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37:1409-14.
- 2) Nakai A, Saito S, Unno N, Kubo T, Minakami H. Pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women –Review-. *J Obstet Gynaecol Res*. in press.
- 3) Vujaklija DV, Gulin T, Sucic S, Nagata K, Ogawa K, Laskarin G, Saito S, Haller H, Rukavina D. First trimester pregnancy decidua natural killer cells contain and spontaneously release high quantities of granulysin. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66:363-72.
- 4) Saito S, Nakashima A, Ito M, Shima T. Clinical implication of recent advances in our understanding of IL-17 and reproductive immunology. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7:649-57.
- 5) Unno N, Minakami H, Kubo T, Fujimori K, Ishiwata I, Terada H, Saito S, Yamaguchi I, Kunugita N, Nakai A, Yoshimura Y. Effect of Fukushima nuclear power plant accident on radioiodine (131I) content in human breast milk. *J Obstet Gynaecol Res*. in press.
- 6) Namba F., Ina S., Kitajima H., Yoshio H., Miura K., Saito S., Yanagihara Y. Annexin A2 in Amniotic Fluid: Relationship to Histological Chorioamnionitis, Preterm Premature Rupture of Membranes, and Subsequent Preterm Delivery. *J. Obstet. Gynecol. Res*. in press.
- 7) Aoki A., Yoneda N., Yoneda S., Miyazono T., Sugiyama T., Saito S.: Massive Postpartum Hemorrhage after Chemotherapy in a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia : A Case Report. *J. Obstet. Gynecol. Res*. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01598.x (症例報告)
- 8) Aoki A., Shiozaki A., Sameshima A., Higashimoto K., Soejima H., Saito S. Beckwith-Wiedemann Syndrome with Placental Chorangioma due to H19-DMR Hypermethylation: A Case Report. *J Obstet Gynaecol Res*. in press.
- 9) Molvarec A., Shiozaki A., Ito M., Toldi G., Stenczer B., Szarka A., Nakashima A., Vásárhelyi B., Rigó J. Jr., Saito S. Increased prevalence of peripheral blood granulysin-producing cytotoxic T lymphocytes in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 91:56-63, 2011.
- 10) Shiozaki A., Matsuda Y., Satoh S., Saito S.: Impact of fetal sex on pregnancy-induced hypertension/pre-eclampsia in Japan. *J Reprod Immunol*. 89:133–139, 2011.
- 11) Shiozaki A., Matsuda Y., Hayashi K., Satoh S., Saito S.: Comparison of risk factors for major obstetric complications between Western countries and Japan: A case-cohort study. *J Obstet Gynecol. Res*. in press. (doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01565.x.)
- 12) Saito S., Nakashima A., Shima T.: Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol*. 90:91-95, 2011.
- 13) 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*. 6:321-328, 2011.
- 14) Molvarec A, Blois M S, Stenczer B, Toldi G, Tirado-Gonzalez I, Ito M, Shima T, Yoneda S, Vásárhelyi B, Rigó J., Saito S. Peripheral blood galectin-1-expressing T and natural killer cells in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin. Immunol* 139:48-56, 2011.
 - 15) Nakai A., Minakami H., Unno N., Saito S., Morikawa M., Yoshimura Y., Terao T. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009. *J Infect.* 62:232-233, 2011.
 - 16) Matsuda M., Kawamichi Y., Shiozaki A., Saito S., Hayashi H.: Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa : case-cohort study. *J Obstet Gynecol. Res.* 37:538-546, 2011.
 - 17) 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.* 21:61-66, 2011.
 - 18) Yoneda S., Shiozaki A., Shima T., Ito M., Yamanaka M., Hidaka T., Sumi S., Saito S.: Prediction of exact delivery time in patients with preterm labor and intact membranes at admission by amniotic fluid interleukin-8 level and preterm labor index. *J Obstet Gynecol. Res.* 37: 861-866, 2011.
 - 19) Lin Y., Li C., Shan B., Wang W., Saito S., Xu J., Di J., Zhong Y., Li D.J.: Reduced stathmin-1 expression in NK cells associated with spontaneous abortion. *Am J Pathol.* 178:506-514,2011.
 - 20) 塩崎有宏, 米田 哲, 米田徳子, 齋藤 滋. 感染症と羊水検査. *産科婦と婦人科.* 10:1217-1222, 2011.
 - 21) 齋藤 滋, 伊藤実香, 中島彰俊:早産と IL-17. *臨床免疫・アレルギー科.* 56:391-396, 2011.
 - 22) 齋藤 滋:「今月の臨床 早産—ワンランク上の予防と管理」—わが国における早産の実態—*臨床婦人科産科* 65 巻 12 号 (2011 年 12 月号), 2011.
 - 23) 米田徳子, 米田 哲, 塩崎有宏, 齋藤 滋. 早産マーカーの評価. *周産期医学.* 41 : 467-472, 2011.
2. 学会発表
 - 1) Saito S., Yoneda S., Yoneda N.: To detect intrauterine inflammation and to evaluate intra-amniotic infection predict the prognosis of preterm labor cases. 31st Annual Meeting of The American Society for Reproductive Immunology, 2011, 5, 19-22, Salt Lake City (Invited).
 - 2) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染について. 第 2 回愛知産婦人科臨床フォーラム. 2011, 10, 23, 名古屋. (招待講演)
 - 3) 齋藤滋, 中島彰俊, 塩崎有宏, 佐々木泰, 島友子, Molvarec A. : 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia) の病態と予測因子. 日本高血圧学会合同シンポジウム. 2011, 10, 20, 宇都宮. (招待講演)
 - 4) 齋藤滋, 島友子, 中島彰俊 : 制御性 T 細胞、制御性 NK 細胞からみた妊娠維持機構. 免疫疾患学会連合 2011 合同シンポジウム 2. 2011, 9, 16, 東京. (招待講演)
 - 5) 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第 5 回周産期新生児感染症研究会. 2011, 9, 3, 神戸. (招待講演)
 - 6) 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策について. 第 63 回日本産科婦人科学会学

術講演会. 2011, 8, 31, 大阪. (招待講演)

- 7) 齋藤 滋 : アロ妊娠維持には制御性 T(Treg) 細胞のみならず制御性 NK(NKreg)細胞も重要な役割を果たす. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会. 2011, 8, 29, 大阪.
- 8) 齋藤 滋 : 全国で行なわれるようになった妊婦 HTLV-1 スクリーニング. 平成23年度医師等研修会. 2011, 6, 19, 徳島. (招待講演)
- 9) 齋藤 滋 : 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第29回日本産婦人科感染症研究会スポンサードレクチャー, 2011, 6, 4, 倉敷. (招待講演)
- 10) 齋藤 滋 : 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 長崎県 ATL ウイルス母子感染予防に関する講演会, 2011, 3, 29, 長崎. (招待講演)
- 11) 齋藤 滋 : 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 9, 大阪. (招待講演)
- 12) 齋藤 滋 : 不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究推進事業 講演会, 2011, 3, 1, 東京. (招待講演)
- 13) 齋藤 滋 : ヒト白血病ウイルス-I 型 (HTLV-1)について. 母子保健専門研修会, 2011, 1, 18, 埼玉. (招待講演)

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

分担課題:胎児炎症反応症候群の解析

研究分担者 柳原 格 大阪府立母子保健総合医療センター研究所 部長

研究要旨

昨年、*Ureaplasma* spp.のリポ蛋白質(MBA)および合成したリポペプチド(UPM-1)が自然免疫系(TLR)を介してNF- κ Bのシグナルカスケードを活性化し、炎症反応を惹起することを報告した。本年は、合成リポペプチドを投与した妊娠マウス胎盤において誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)が発現上昇することを見出し、胎仔・胎盤循環不全の病態を明らかとした。

日本人習慣流産患者に多く認められるアネキシン A5 遺伝子の SNP5 の G 多型は習慣流産のリスクファクターであったがこれまでのところ、G/G 患者では抗凝固療法に対する反応性は良く全例で生児を獲得した。本遺伝子多型は、抗凝固療法が必要な症例を個別化できる可能性を示唆した。

A. 研究目的

①一般に低病原性細菌の証明は困難である。ヒトの *Ureaplasma* spp.は、分離、培養や血清学的診断が難しく、また健康成人生殖器内より高率に(40-80%)分離されることから、正常細菌叢を形成する細菌の一種と認識されていた。その病原性については長らく議論が続いてきた。我々のグループでは、*Ureaplasma* spp.リポ蛋白質(MBA)の炎症反応惹起機構について基礎的な実験を行い解析している。これら炎症反応の下流で発現される iNOS について動物モデルを用いて解析し、*Ureaplasma* spp.が流産起因菌であることの証明を目指している。尚、我々の疫学的な検討では、*Ureaplasma* spp.が日本人で最も頻度の高い流産起因微生物の一つである。

②昨年、アネキシンファミリーの一つであるアネキシン A5 遺伝子の SNP5 がわが国の原因不明の習慣流産患と関連することを報告した。本年は SNP5 の G 多型と抗凝固療法との関連について、臨床的なアウトカムを指標に明らかにする。

B. 研究方法

①妊娠 15 日目のマウス(C3H/HeN)の子宮内に、MBA の N 末側システインをジアシル化した

合成リポペプチド(UPM-1)を 20 μ l 投与後、観察。早産の起こらなかったマウスは、妊娠 18 日目に帝王切開術にて胎仔を観察、死亡数を比較した。その際に採取した胎盤を固定した。その後パラフィン包埋、薄切を経て、HE 染色、iNOS 免疫染色を行い、光学顕微鏡にて観察を行った。

②1998 年から 2008 年の間に当センター母性内科を受診した不育症患者 186 名を対象に抗凝固療法の有無、生児獲得の有無、アネキシン A5 遺伝子の翻訳開始点より上流-70 から-214bp の DNA シーケンス解析について関連性を調べた。

倫理面への配慮

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針を遵守する。本研究内容は、大阪府立母子保健総合医療センターの承認を受けた(承認番号 204、214-2)。

C. 研究結果

① 子宮内投与において、コントロール(PBS)群の 50 匹の胎仔中 7 匹(14.0%)の死亡、7 匹の母獣中早産は 0 匹であった。一方、UPM-1 低濃度

(7.5ng/μl)投与群では29匹の胎仔中16匹(55.2%)死亡、高濃度(750ng/μl)投与群では10匹の母獣中8匹(80%)で早産が確認された。iNOS免疫組織化学による観察では、コントロール群の胎盤で組織全体に渡りほぼ陰性であったのに対し、UPM-1低濃度投与群の胎盤では中等度陽性細胞が胎盤全体に認められた。UPM-1高濃度投与群の(早産後に子宮に残っていた)胎盤ではiNOS強陽性細胞が観察された。

② アネキシン A5 遺伝子の SNP5 は、対象186人中 G/G:7人、T/G:65人、T/T:112人であった。抗凝固療法の治療を受けた172名中、生児を獲得した比率は G/G:100%(7/7)、T/G:83.6%(51/61)、T/T:86.5%(90/104)であった。

D. 考察

① 流早産に関する *Ureaplasma* spp. の炎症反応を惹起する病原因子(リポ蛋白質及びそのリポペプチド)を同定した。昨年度の報告書に示したが、妊娠マウス子宮内に合成したリポペプチドを投与すると、胎仔死亡や、早産の誘発が認められた。胎仔・胎盤循環不全に陥った可能性が示された。

また、炎症反応やストレスに誘導される iNOS によって産生される NO は、カテコラミン等の昇圧物質による血管トーンの低下をもたらし、循環不全を起こす。そこで、作製した動物モデルの胎盤を病理解析したところ、UPM-1 低濃度投与群では iNOS の中等度の発現が、高濃度投与群では iNOS の強い発現を確認した。これらのことを考え合わせると、ウレアプラズマのリポペプチドは NF-κB の活性化を通じて、マウス胎盤全体にわたって下流の iNOS の産生を強く誘導し、結果として胎仔・胎盤循環不全を引起し、高濃度の場合の(子宮全体にわたる)早産や低濃度の場合の(部分的な)胎仔死亡を誘発したものと考えられた。

② Kaandrop SP らは、原因不明の不育症に抗凝固療法は効果がなかったと報告した(NEJM, 362, 1586-96, 2010)。我々の検討では症例数が少ないため、引き続き解析は必要である。しかしながら、アネキシン A5 遺伝子の SNP5 の G 多

型は習慣流産のリスクファクターであるが、一方で抗凝固療法を受けた7名の G/G 患者全てが生児を獲得したことの意義は大きい。すなわちアネキシン A5 の遺伝子多型を調べて、高リスク型を持つ患者に対して抗凝固療法をおこなう治療の可能性を示した。

E. 結論

① モデル動物における *Ureaplasma* spp. による早産、胎仔死亡の病態を明らかにした。

② 近年原因不明の習慣流産では抗凝固療法は不要であると報告されたが、今後アネキシン A5 遺伝子多型を調べることにより、抗凝固療法が必要な症例を個別化することができるだろう。「習慣性流産のパーソナライズド医療」に期待される結果となった。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. First report of *Arthrobacter* spp. bacteremia with intrauterine fetal death (IUFD) and maternal disseminated intravascular coagulopathy (DIC). Fetal and Pediatric Pathology, in press.
- (2) Namba F, Ina S, Kitajima H, Yoshio H, Mimura K, Saito S, Yanagihara I. Annexin A2 in amniotic fluid: Correlation with histological chorioamnionitis, preterm premature rupture of membranes, and subsequent preterm delivery. J Obstet Gynaecol Res, 38(1),137-44,2012.
- (3) Mitobe J, Yanagihara I, Ohnishi K, Yamamoto S, Ohnishi M, Ishihama A, Watanabe H. RodZ regulates the post-transcriptional processing of the *Shigella sonnei* type III secretion system. EMBO Rep 12(9), 911-6, 2011.
- (4) Mimura K, Tomimatsu T, Minato K, Jugder O, Kinugasa-Taniguchi Y, Kanagawa T, Nozaki M, Yanagihara I, Kimura T. Ceftriaxone preconditioning confers neuroprotection in neonatal rats through glutamate transporter 1 upregulation. Reprod Sci, 18(12), 1193-1201, 2011.
- (5) 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. *Nat Nanotechnol*, 6(5), 321-8, 2011.

(6) Nozaki M, Wakae K, Tamaki N, Sakamoto S, Ohnishi K, Uejima T, Minato N, Yanagihara I, Agata Y. Regulation of TCR V γ 2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein, E2A. *Int Immunol*, 23(5), 297-305, 2011.

(7) Ohnishi K, Nakahira K, Unzai S, Mayanagi K, Hashimoto H, Shiraki K, Honda T, Yanagihara I. Relationship between heat-induced fibrillogenicity and hemolytic activity of thermostable direct hemolysin and a related hemolysin of *Vibrio parahaemolyticus*. *FEMS Microbiol Lett*, 318(1):10-7, 2011.

(8) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Koishi K, Nakanishi I, Fujita T, Imayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphisms in the *annexin A5* gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, 17(7), 447-52, 2011.

(9) 中平久美子、柳原格. 「細菌毒素 100 年の謎を解く」*化学と生物* 49(6), 366-367, 2011.

2. 学会発表

(学会発表)

(1) Uchida K, Nakahira K, Shimizu T, Yanagihara I. Inflammatory response and intra-uterine fetal death in pregnant mice induced by MBA from clinical isolate of *Ureaplasma parvum*. Joint Congress of The 5th Meeting of Asian Organization for Mycoplasmaology. The 38th Meeting of the Japanese Society of Mycoplasmaology. 2011. 10. 19-21, Nagasaki

(2) Nakahira K, Uchida K, Nishiumi F, Yanagihara I. Virulence factors of *Ureaplasma parvum*. Joint Congress of The 5th Meeting of Asian Organization for Mycoplasmaology. The 38th Meeting of the Japanese Society of Mycoplasmaology. 2011. 10. 19-21, Nagasaki, Symposium.

(3) 三戸部治郎、柳原格、大西真、石浜明、渡邊治雄. 桿菌の形態形成に関わる細胞骨格蛋白 RodZ の RNA 結合活性を介した赤痢菌 Type III 分泌装置発現への関与、2011 年日本農芸化学会、2011. 3. 28, 採択後震災のため中止.

(4) 柳原格、中平久美子、内田薫. 流早産起因微生物ウレアプラズマとその病原発揮機構、第 58 回トキシシンポジウム、招待講演 2011. 7. 6-7, 東京.

(5) 内田薫、味村和哉、柳原格. 流早産関連細菌 *Ureaplasma parvum* の病原因子の同定. 第 47 回日

本周産期・新生児医学会学術集会 2011. 7. 10-12, 札幌.

(6) 味村和哉、野崎昌俊、柳原格. ナノシリカの妊娠マウス投与が胎盤に与える影響、第 47 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2011. 7. 10-12, 札幌.

(7) 柳原格、味村和哉、名倉由紀子、西海史子、中平久美子. Nanoparticle can cross the placental barrier in pregnant mice. *日米コレラ* 2011. 8. 3, 京都.

(8) 吉岡靖雄、山下浩平、東阪和馬、森下裕貴、長野一也、阿部康弘、鎌田春彦、角田慎一、鍋師裕美、柳原格、齋藤滋、伊藤徳夫、吉川友章、堤康央. 安全なナノマテリアルの創製に向けた次世代影響評価：妊娠後期暴露の胎仔影響に焦点を絞って、第 18 回日本免疫毒性学会、2011. 9. 8-9, 千葉.

(9) 吉岡靖雄、山下浩平、東阪和馬、森下裕貴、長野一也、阿部康弘、鎌田春彦、角田慎一、鍋師裕美、柳原格、齋藤滋、伊藤徳夫、吉川友章、堤康央. 食品中ナノマテリアルの安全性評価：安全なナノマテリアルの創製に向けた次世代影響について. 第 102 回日本食品衛生学会、2011. 9. 29-30, 秋田.

(10) 山下浩平、吉岡靖雄、鍋師裕美、柳原格、齋藤滋、伊藤徳夫、吉川友章、堤康央. 安全なナノマテリアルの開発に資する非結晶ナノシリカの生殖発生毒性評価. 第 61 回日本薬学会近畿支部、2011. 10. 22, 神戸.

(11) 太田小百合、稲垣秀人、宮村浩徳、西澤春紀、柳原格、宇田川康博、倉橋浩樹. ANXA5 プロモーター領域のグアニン四重鎖構造と習慣流産. 第 56 回日本人類遺伝学会、2011. 11. 9-12, 千葉.

(12) 岩田みさ子、中平久美子、和栗雅子、光田信明、倉橋浩樹、柳原格、中西功. 不育症患者におけるアネキシン A5 遺伝子 SNP5 と生児獲得に関する研究. 第 56 回日本生殖医学会、2011. 12. 8-9, 横浜.

(13) 久野秀太、小野寺章、西海史子、諸澤瑛、田中敦士、岩崎綾香、田鍋奈巳、根津菜摘、宝諸あい、米村重信、柳原格、堤康央、河合裕一. 非晶質ナノシリカの精子頭部への結合による精子運動性の低下、日本薬学会 第 132 年会 2012. 3. 28-31, 札幌.

(報道)

(1) 「習慣流産の遺伝子発見」毎日新聞、中日新聞、朝日新聞、日本経済新聞、47NEWS、東京新聞、大阪日日新聞、京都新聞、大分共同新聞、その他 2011. 2. 2. 倉橋浩樹、柳原格 他の論文紹介.

(2) 「加熱しても壊れない、食中毒原因菌・腸炎ビブリオの毒素に迫れ！！」柳原格、橋本博
Spring-8 News, 55, 2-4, 2011.

(3) 「ナノ粒子の胎児への影響, 大小・表面加工で変化」、日本経済新聞 2011.4.25. 堤康央、柳原格他の論文紹介.

(4) “Nanoparticles impact pregnancy in mice.” Chemical and Engineering News (C & EN) ACS, April 11, 2011. 堤康央、柳原格他の論文紹介.

(5) “Nanoparticles versus the placenta.” Jeffrey A. Keelan. Nat Nanotechnol, 6, p263-264, 2011. 堤康央、柳原格他の論文紹介.

(6) 「ナノ材料 国が安全性調査」朝日新聞(夕刊)2012.2.6. 堤康央らとの共同研究成果を受けて厚生労働省が調査を開始