versus heparin therapy in recurrent pregnancy loss patients with antiphospholipid antibody. 67th Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine. 2011. 10. 15-19. Florida.

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

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克等次世代育成基盤研究事業）
総合研究報告書

不育症におけるプロテインZおよびそのインヒビターの意義

研究協力者　惣宇利正善　山形大学医学部分子病態学准教授
研究協力者　一瀬白帝　山形大学医学部分子病態学教授
研究代表者　北折珠央　名古屋市立大学大学院医学研究科助教
研究分担者　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　尾崎康彦　名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

研究要旨
プロテインＺとそのインヒビターは妊娠中に増加し、妊娠中の過凝固を制御していることが推定された。不育症においてインヒビターは変化がなく、プロテインＺのみが健常女性よりも低下しており、PZ-ZPI 系の破たんが新たな不育症の一因である可能性が示された。

A. 研究目的

反復流産患者においてプロテイン Z(PZ)低下が関与すると報告されているが、プロテイン Z inhibitor(ZPI)については妊娠中の動態も調べられたことがない。本研究では正常妊娠における PZ, ZPI の変化、不育症における PZ, ZPI の測定を行ってみた。

B. 研究方法

42 人の健常女性、32 人の妊婦、134 人の子宮奇形、夫婦染色体異常を除く反復流産患者について PZ, ZPI を山形大学が開発したＥＬＩＳＡ法を用いて測定した。妊婦については妊娠初期、中期、後期、産褥期について同一患者の変動を調べた。

C. 研究結果

日本人健常女性の PZ, ZPI 濃度は 29.9nM, 51.8nM でありドイツ人の血中レベルよりも有意に低く、PZ, ZPI は相関することが明らかになった。

PZ が妊娠中増加することは既に報告されていたが、ZPI も同様に妊娠中に増加し、産褥 1 か月でほぼ妊娠前のレベルに戻ることが世界で初めて明らかになった。

不育症患者の ZPI レベルは健常女性と差がみられなかったが、PZ レベルは不育症患者で有意に低いことが明らかになった。

D. 考察

妊娠中に凝固抑制物質である PZ が増加し、そのインヒビターである ZPI も増加することで PZ-ZPI 系が妊娠中の凝固系を制御していることが明らかになった。不育症患者において PZ レベルが低下し、ZPI は変化しないことから PZ-ZPI 系の破たんが流産の原因の可能性であることが示された。抗 PZ 抗体の関与の報告もあり、抗リン脂質抗体の関与、PZ 遺伝子の関与などを調べる必要性があると考えられた。

E. 結論

妊娠中の凝固系に PZ-ZPI 系が関与していることが示され、その破綻が流産を起こすという機序が推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

１．論文発表

1. Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A. Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in

non-pregnant patients with unexplained recurrent miscarriage. Thromb Haemost 2012; 107: 507-512.

２．学会発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Souri M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JCM, Ichinose A
Protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z increase in normal pregnancies but not in patients with unexplained recurrent miscarriage. 23th Congress of International Society of Thrombosis and Haemostasis. 2011. 7. 23-28. Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

7. 特許取得
なし

8. 実用新案登録
なし

9. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克等次世代育成基盤研究事業）
総合研究報告書

習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義

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
研究分担者　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　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　鈴森　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 2011; 26: 1259-1266.

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. 27th European Society of Human Reproduction and Embryology 2011. 7. 3-6. Stockholm.

3. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第 63 回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪

4. 杉浦真弓「流産はどうして起こるのか、どうして繰り返すのか」第 28 回不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座. 2011. 6. 4-5. 虎の門ニッショウホール.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

10. 特許取得

なし

11. 実用新案登録

なし

12. その他

なし

平成２４年度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事業）
総合研究報告書

抗リン脂質抗体症候群の妊娠および血栓症の予後

研究分担者　渥美達也　北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野　教授
研究協力者　藤枝雄一郎　北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

研究要旨
目的：抗リン脂質抗体症候群（APS）患者の予後を明らかにする。方法：妊娠合併症または血栓症で発症し、当科にて APS と診断した 2 年以上観察可能であった 141 例（女性 119 例）、診断時の平均年齢　41 歳（9-79 歳）を、診断時から 2010 年までの期間におけるイベント（死亡、血栓症再発、重篤な出血合併症）の有無について後ろ向き研究をおこなった。結果：平均観察期間　7.0 年（0-22 年）で、観察期間内の死亡は 12 例（8.5%）、10 年生存率は 93%であった。119 人の女性のうち、観察期間に 70 人が合計 169 回の妊娠をした。そのうち 119 回の妊娠（70.4%）で APS の分類基準に記載された妊娠合併症を呈した。一方、25 人の計 50 回の妊娠は正常の出産であった。血栓症の再発は 31 例（27%）、再発率は 3.5 回/100 患者にみられた。糖尿病合併患者 18 例は、非糖尿病合併患者 95 例と比較してカプランマイヤー法で有意にイベント発生率が高かった（Log-rank p=0.04）。その他の因子（高血圧、脂質異常症、喫煙、ステロイド投与）は予後との関連はなかった。結論：APS は難治性であり予後不良の疾患であることが確認された。

A．研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、抗リン脂質抗体(aPL)と関連する自己免疫血栓症および妊娠合併症と定義される。APS は後天性血栓傾向としては最も頻度が高いもののひとつで、通常の血栓傾向疾患とは異なり静脈系のみならず動脈系をも冒す。重篤な血栓症が生命予後や生活機能を規定するばかりでなく、他の血栓傾向と比べて再発が非常に多いことから、臨床的に重要な症候群である。妊娠合併症のおもな症候は不育症、とりわけ反復流産であり、「治療可能な」不育症として産科学的にも重要である。さらに、aPL は「病原性自己抗体」と考えられ、病態の解明が特異的治療法に直結する可能性のある全身性自己免疫疾患としても注目される。

APS は単独で発症すれば原発性と分類されるが、約半数は全身性エリテマトーデス（SLE）に合併する。APS の血栓症に特徴的な点は、静脈のみならず動脈に血栓をおこすことである。しかも APS では脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、虚血性心疾患が比較的少ない特徴がある。実際に脳血管障害が動脈血栓症の 90%以上を占めている。興味深いことに、我々の日本人 APS 患者の集計では、動脈血栓症が静脈血栓症の約 2 倍の有病率であった。欧州白人ではその比率はほぼ等しいか静脈血栓がやや多い傾向があるので、高頻度の動脈血栓が日本人 APS の特徴といえる。APS 患者の中での動脈血栓のリスク因子は、日本人も欧州白人も高血圧であった。日本人は高血圧症の頻度が高く、このことはすなわち APS の血栓発症には aPL 以外の他のリスク因子も関与することを証明する傍証であると考える。すなわち、APS の予後はその背景によって異なることが予想される。

本研究は、日本人の APS の臨床像と予後を明らかにするために、当科受診患者を対象にレトロスペクティブ解析をおこなった。

B．研究方法

対象は、妊娠合併症または血栓症で発症し、当科にて APS と診断した 2 年以上観察可能であった 141 例（女性 119 例）を対象とした。診断時の平均年齢　41 歳（9-79 歳）を、診断時から 2010 年までの期間におけるイベント（死亡、血栓症再発、重篤な出血合併症）の有無について後ろ向き研究をおこなった。経過とイベントは、診療記録を注意深くレビューして、データベース化した。
(倫理面への配慮)

データベースを用いた後ろ向き研究であり、倫理的な問題は少ない。個人情報については厳重に管理した。

C．研究結果

すべてのイベントでは、血栓症が 121 例（85.8%）、動脈血栓症が 93 例(66.0%)、静脈血栓症が 46 例(32.6%)、妊娠合併症が 45/70 例(64.3%)にみられた。その他の臨床症状を表 1 に示す。

平均観察期間 7.0 年（0-22 年）で、観察期間内の死亡は 12 例（8.5%）、10 年生存率は 93%であった。119 人の女性のうち、観察期間に 70 人が合計 169 回の妊娠をした。そのうち 119 回の妊娠（70.4%）で APS の分類基準に記載された妊娠合併症を呈した。一方、25 人の計 50 回の妊娠は正常の出産であった。

血栓症の再発は 31 例（27%）、再発率は 3.5 回/100 患者にみられた。糖尿病合併患者 18 例は、非糖尿病合併患者 95 例と比較してカプランマイヤー法で有意にイベント発生率が高かった（Log-rank p=0.04）。その他の因子（高血圧、脂質異常症、喫煙、ステロイド投与）は予後との関連はなかった。

D．考察

本研究において、妊娠合併症あるいは血栓症で発症した日本人 APS 患者の予後がはじめて明らかとなった。10 年生存率は高かったが、血栓の再発率については、たとえば通常の脳梗塞の再発率の倍近くであり、現在の二次予防方法が十分に再発を抑制しているとはいえないことが確認された。

今後は APS の病態を明らかにして、特異的で効果的な治療法開発が必要であることが認識された。

E．結論

APS は難治性であり予後不良の疾患であることが確認された。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, et al.. The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum 64: 504-12, 2012

2. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, et al.. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Scand J Rheumatol 41:103-9, 2012

3. Noda S, Ogura M, Tsutsumi A, Udagawa T, Kamei K, Matsuoka K, Kitamura H, Atsumi T, Ito S. Thrombotic microangiopathy due to multiple autoantibodies related to antiphospholipid syndrome. Pediatr Nephrol 4: 681-5, 2012

4. Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y. A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated withsystemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/β(2) glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies. Mod Rheumatol 22:769-73, 2012

5. Hashimoto T, Yasuda S, Koide H, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Aberrant splicing of the hRasGRP4 transcript and decreased levels of this signaling protein in the peripheral blood mononuclear cells in a subset of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 13: R154, 2011

6. Kato M, Atsumi T. Management of resolved hepatitis B in patients with low anti-hepatitis B surface titer who undergo aggressive immunosuppressive therapy: reply to the letter by Mori. J Rheumatol (in press)

7. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, et al. A Genome-Wide Association Study Identified AFF1 as a Susceptibility Locus for Systemic Lupus Eyrthematosus in Japanese. PLoS Genet 8:e1002455, 2012

8. Giannakopoulos1 B, Gao1 L, Qi1 M, Wong JW, Yu DM, Vlahoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Atsumi T, Koike T, Hogg P, Qi1 JC, Krilis SA. Factor XI is a substrate for oxidoreductases: Enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis. J Autoimmunol 39:121-9, 2012

9. Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with the Antiphospholipid

Syndrome. Lupus. 2012:21;1506-14.
10. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Tada Y, Takahashi H. Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Risk of Systemic Lupus Erythematosus: A Case-control Study in a Japanese Population. J Rheumatol 39:1363-70, 2012.
11. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome. Eur J Clin Invest 42. 1126-35, 2012.
12. Odani T, Yasuda S, Ota Y, Fujieda Y, Kon Y, Horita T, Kawaguchi Y, Atsumi T, Yamanaka H, Koike T. Up-regulated expression of HLA-DRB5 transcripts and high frequency of the HLA-DRB5*01:05 allele in scleroderma patients with interstitial lung disease. Rheumatology 51. 1765-74, 2012
13. Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. Mod Rheumatol. 2013:23;81-8.

2.学会発表

Fujieda Y, Amengual O, Kanetsuka Y, Odani T, Otomo K, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Kuroki K, Maenaka K, Matsumoto M, Hatakeyama S, Atsumi T. Ribophorin II is involved in the tissue factor expression mediated by phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody on monocytes The 76th annual meeting of the American College of Rheumatology, Washington D.C, USA, 10-14, November, 2012.

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

表 1 観察期間のすべてのイベント

Manifestation	Number (% of the total cohort)	
Thrombosis	121	(85.8)
Arterial thrombosis	93	(66.0)
Cerebral infarction	86	(61.0)
Ischemic heart disease	6	(4.3)
Arterial ischemia in legs	3	(2.1)
Mesenteric artery occlusion	3	(2.1)
Splenic infarction	1	(0.7)
Renal infarction	1	(0.7)
Venous thrombosis	46	(32.6)
Deep vein thrombosis	33	(23.4)
Pulmonary embolism	14	(9.9)
Superficial thrombophlebitis	4	(2.8)
Central retinal vein occlusion	2	(1.4)
Obstetric complications	43	(61.4)
Pregnant females	70	(58.8)
Late fetal loss (≧10 weeks)	32	(45.7)
Premature birth (> 34 weeks)	12	(17.1)
Recurrent abortions (<10 weeks)#	10	(14.3)
Cumulative obstetric manifestations in 169 pregnancies		
Early fetal loss (<10 weeks)	54	(32.0)
Late fetal loss (≧10 weeks)	50	(29.6)
Premature birth(> 34 weeks)	15	(8.9)
Live birth (full term births)	50	(29.6)

※some patients have more than one condition

#: ≧3 spontaneous abortions

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事業）
総合研究報告書

産科的抗リン脂質抗体症候群(APS)におけるフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体測定系の標準化

研究分担者　渥美達也　北海道大学　大学院医学研究科免疫代謝内科学分野

研究要旨
フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT),は、ループスアンチコアグラントの主要な責任抗体であり、抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断において重要な自己抗体であるとの認識が広がっている。しかしこれまで、測定系による抗体検出能の違いが示唆されていた。そこで今回、111 例の患者保存血漿を用い、aPS/PT IgG/IgM 測定に用いられる計 4 種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assy(ELISA) キットの抗体測定能を検定した。その結果、IgG, IgM の陽性一致率はそれぞれ 98%、82%と高い一致率を認めた。aPS/PT 測定系は IgG, IgM 共にキットの違いによらず標準化されていると考えられた。今後、妊娠合併症例における APS 診断の精度向上に寄与すると考えられる。

A．研究目的

フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)の抗リン脂質抗体症候群(APS)診断における重要性は認識されるようになってきている。習慣流産ではヘパリン製剤が治療に用いられることが多いが、その際、ループスアンチコアグラント(LA)は測定できない。機能的(凝固検査により)に検出される抗リン脂質抗体だからである。aPS/PT は、このように制限が多く、測定が煩雑である LA の責任抗体と考えられる為、その代替として測定することで産科的 APS の診断確度を上げることができる。

一方、aPS/PT の測定系による抗体検出能の違いが示唆され、その為、再現性を持って aPS/PT の発現や抗体価の高低を検討することができないとの危惧があった。

今回、我々は aPS/PT の測定に用いられる 4 種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)キットを用いて本抗体測定の標準化を試みた

B．研究方法

保存患者血漿 111 検体を用い、各種 ELISA を用いて aPS/PT を測定した。61 検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgG ELISA kit(Inova Diagnostics, Inc, USA)を用いて aPS/PT IgG を測定した。50 検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgM ELISA kit (Inova Diagnostics)を用いて aPS/PT IgM を測定した。

市販キットでの測定はそれぞれ測定プロトコールに沿って行われた。In-house プロトコールは以下の通りである(Atsumi T et al, Arthritis Rheum 2000;43:1982)。

Microtiter plate(Sumilon Type S;Sumitomo Bakelite) に 50μg/ml の phosphatidylserine(Sigma) 30μl を加え４℃で一晩乾燥させる。非特異的結合を防ぐため、各 well には 1% fatty-scid free BSA (Sigma)と５mM CaCL2 を加えた(BSA-CaCl2)Tris buffered saline(TBS) 150μl が加えられ、その後 0.05% Tween 20 (Sigma)と 5mM CaCl2 によって３回洗浄された。その後、BSA-CaCl2 に混和された 10μg/ml のヒト prothrombin 50μl (Diagnostica Stago) が plate 全体の半数の well に添加され、残り半数の well には BSA-CaCl2 のみが添加された。37℃１時間の incubation の後、plate は洗浄され、BSA-CaCl2 によって１００倍に希釈された検体（血清）50μl が各 well に duplicate で添加され室温で１時間 incubation された。その後、alkaline phosphatase-conjugated goat anti-human IgG もしくは IgM が substrate と共に添加された。aPS/PT の titer は positive control により得られた検定曲線を用いて測定された。IgG, IgM の基準値（それぞれ<2.0 units/ml, <9.2units/ml）は健常人非妊婦１３２名の９９パーセンタイルをカットオフ値とした。

aPS/PT IgG,IgM についてそれぞれ異なる ELISA

により検出された抗体価の一致率を統計学的に検定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言（「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」)に則り倫理面への配慮を行い。北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得た（第 12-0010 号)。本研究は、他の研究に使用する目的で既に採取し、保存していた血漿検体を用いた為、研究対象者に対する不利益はない。検体保存に同意頂いた対象には、将来保存検体を他の研究に用いることを同意得ていたが、今回の研究にあたって、面接可能な対象には改めて対面での同意を得、また情報公開文書を作成して本研究の周知を行った。

C．研究結果

異なる ELISA 間での陽性一致率は aPS/PT IgG において 98%、aPS/PT IgM において 82%であり、Cohen の κ 係数はそれぞれ 0.962、0.597 と異なる ELISA による測定は良好な一致率を示した。また、異なる ELISA 間における抗体価の相関は r=0.749, r=0.622(それぞれ aPS/PT IgG 及び IgM, p<0.001)と良好であった。

D．考察

aPS/PT 測定の標準化が乏しいことが、これまで同抗体が APS 診断に用いられにくい主因であった。今回、aPS/PT IgG, IgM に用いられるそれぞれ 2 種の ELISA 測定系の一致率が十分に高値であったことは、aPS/PT 測定の臨床応用を進める重要な根拠になると考えられる。尚、測定キットや in-house ELISA に用いた各試薬の lot の違いによる測定値への影響は明らかでなかった。

E．結論

aPS/PT IgG, IgM の出現や抗体価は、今回検討した範囲では異なる ELISA を用いても高い一致率で測定可能であることが判明した。

F．健康危険情報

本研究による健康危険情報はない。

G．研究発表

論文発表

1.Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis 72:310-2, 2013

2.Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. Mod Rheumatol 23:284-96, 2013

3.Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. Mod Rheumatol 23:297-303, 2013.

4.Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. Mod Rheumatol 23:81-8, 2013.

5.Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, Atsumi T, Koike T, Kasahara M, Ishizu A. Overexpression of TNF-α-converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation. Lab Invest 93. 72-80, 2013.

6.Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in

each finger joint. Rheumatology 52:523-8, 2013

7.Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. Rheumatol 52: 1775-84, 2013

8.Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda1 Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies. Lupus 22:761-71, 2013

9.Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. PLoS One 8. e63182, 2013.
.

10.Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol (in press)

11.Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanierl LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A (in press)

12.Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. Arthritis Care Res (in press).

13.Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. Mod Rheumatol (in press).

14.Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (in press).

15.Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. Rheumatology International (in press)

16.Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) (in press)

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

7. 特許取得
なし
8. 実用新案登録
なし
9. その他
なし

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
杉浦真弓	CQ204 反復流産・習慣流産の診断と取扱いは？	日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会	産婦人科診療ガイドライン産科編 2014	日本産科婦人科学会	東京	2014	
杉浦真弓	流産（習慣流産・不育症含む）		今日の治療指針			2014	
杉浦真弓	着床前診断	菅沼信彦	シリーズ生命倫理学	丸善出版	東京	2012	109-122
杉浦真弓	着床前診断—習慣流産の遺伝学	森崇英	卵子学	京都大学学術出版会	京都	2011	906-911
杉浦真弓	不育症	日本産科婦人科学会	産婦人科研修の必修知識	日本産科婦人科学会	東京	2011	479-482
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	周産期医学編集委員会	周産期医学必修知識	東京医学社	東京	2011	30-31
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群に関する最近の話題	高久史麿、小澤敬也、坂田洋一、金倉譲、小島勢二	Annual Review 血液 2011	中外医学社	東京	2011	196-203
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	齋藤英彦	抗血栓薬の最前線	医薬ジャーナル社	大阪	2011	298-308
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群の診断	日本血栓止血学会	血栓と止血の臨床	南江堂	東京	2011	180-3

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Papisch W, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T.	Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric APS.	submitted			
Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T.	Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology			
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N.	Management of recurrent miscarriage. invited review J	J Obstet Gynecol Res			in press
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol			in press
Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanierl LL, Arase H.	Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci U S A			in press
Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y.	The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages.	Arthritis Care Res			in press
Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T.	Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study.	Mod Rheumatol			in press
Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T.	Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Rheumatology International			in press

Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T.	The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford)			in press
Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A.	Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis.	J Am Soc Nephrol			2014
Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T.	Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies.	Rheumatology International			2014
Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T.	The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis.	Rheumatology (Oxford)			2014
Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y.	The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages.	Arthritis Care Res			2014
Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T.	Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology	53	586-91	2014
Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanierl LL, Arase H.	Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci U S A	111	3787-92	2014
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N.	Management of recurrent miscarriage.	J Obstet Gynecol Res	40	1174-9	2014

Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T.	Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study.	Mod Rheumatol			2013
Hayashi Y, Sasaki H, Suzuki S, Nishiyama T, Kitaori T, Mizutani E , Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M.	Genotyping analyses for polymorphisms of ANXA5 gene in patients with recurrent pregnancy loss.	Fertil Steril	100	1018-24	2013
Nakano Y, Akechi T, Furukawa T, Sugiura-Ogasawara M.	Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage.	Psychology Research and Behavior Management	6	37-43	2013
Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M.	Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study.	Fertil Steril	100	1629-34	2013
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N.	Müllerian anomalies and recurrent miscarriage.	Current Opinion in Obstetrics and Gynecology	25	293-298	2013
Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.	Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.	Mod Rheumatol	23	278-296	2013
Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M.	A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.	Mod Rheumatol	23	297-303	2013
Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome.	Mod Rheumatol	23	81-88	2013

Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, Atsumi T, Koike T, Kasahara M, Ishizu A.	Overexpression of TNF-α-converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation.	Lab Invest	93	72-80	2013
Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T	Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint.	Rheumatology	52	523-528	2013
Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T.	Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody.	Rheumatol	52	1775-84	2013
Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda1 Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T.	The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies.	Lupus	22	761-771	2013
Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S.	Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis.	PLoS One	8	e63182	2013
Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T.	Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan.	J Obstet Gynaecol Res.	39	126-31	2013
Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T.	A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study.	Ann Rheum Dis	72	310-312	2013

Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y, Furukawa TA.	Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage.	J Obstet Gynecol	33	171-174	2013
杉浦真弓	妊婦の実施内科日常診療：高齢妊娠のリスク	Medical Practice			2013
杉浦真弓	特集高年妊娠・若年妊娠:妊娠出産の適齢期	周産期医学			2013
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E.	Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage.	Hum Reprod	27	2297-303	2012
Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A.	Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in non-pregnant patients with unexplained recurrent miscarriage.	Thromb Haemost	107	507-512	2012
Suzumori N, Obayashi S, Kumagai K, Goto S, Yoshida A, Sugiura-Ogasawara M.	A case of microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (MAPS) during pregnancy- review of the literature.	Case report in Medicine		827-543	2012
Fujieda Y, Atsumi T, Amengual O, Odani T, Otomo K, Kato M, Oku K, Kon Y, Horita T, Yasuda S, Koike T.	Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with the Antiphospholipid Syndrome.	Lupus	21	1506-14	2012
Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T.	The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events.	Arthritis Rheum	64	504-12	2012
Giannakopoulos1 B, Gao1 L, Qi1 M, Wong JW, Yu DM, Vlahoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Atsumi T, Koike T, Hogg P, Qi1 JC, Krilis SA.	Factor XI is a substrate for oxidoreductases: Enhanced activation of reduced FXI and its role in antiphospholipid syndrome thrombosis.	J Autoimmunol	39	121-129	2012

Oku K, Amengual O, Atsumi T.	Pathophysiology of thrombosis and pregnancy morbidity in the antiphospholipid syndrome.	Eur J Clin Invest	42	1126-35	2012
杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦	特集不育症を知る:日本における不育症の現状	助産雑誌	66	1099-102	2012
杉浦真弓	子宮奇形を持つ反復流産患者に対する手術は有効か？	産婦人科手術	23	17-21	2012
杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦	特集不妊・不育「妊娠を維持するメカニズムとその病態	BIRTH	4	23-34	2012
杉浦真弓	妊娠適齢期	高校保健ニュース　少年写真新聞社	432	10-11	2012
杉浦真弓、佐藤剛、服部幸雄	不育症と着床前診断	Hormone Frontier in Gynecology	19	63-68	2012
杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央、鈴森伸宏	オフィスギネコロジー特集号:不育症における染色体異常	臨床婦人科産科	66	90-93	2012
杉浦真弓、水谷栄太、北折珠央	不育症に関する遺伝的要因	臨床婦人科産科	66	232-239	2012
Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Nakanishi M, Sugiura-Ogasawara M.	SYCP3 mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy.	Hum Reprod	26	1259-66	2011
Sugiura-Ogasawara, M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E.	Uterine Anomaly and Recurrent Pregnancy Loss.	Semin Reprod Med	29	514-521	2011
Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD..	Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review.	Semin Reprod Med	29	470-481	2011
Bertolaccini M, Amengual O, Atsumi T, Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S.	Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010.	Lupus	20	191-205	2011

Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturgess AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T, Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA.	Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I.	Arthritis Rheum	63	2774-82	2011
Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y.	A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated withsystemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/β(2) glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies.	Mod Rheumatol	22	769-73	2011
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome.	Current Vascular Pharacology	9	606-18	2011
杉浦真弓	不育症における遺伝学的探索	日本産科婦人科学会雑誌	63	2143-2152	2011
杉浦真弓	妊娠高年齢化の現状とリスク	日本医事新報	4557	60-61	2011
杉浦真弓	抗リン脂質抗体症候群	周産期医学	41	1041-1044	2011
杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏	染色体異常と不育症	産婦人科の実際	60	1431-1436	2011
杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏	習慣流産・不育症の遺伝学的要因	産婦人科の実際	60	1287-1291	2011
佐藤剛、齊藤知恵子、服部幸雄、杉浦真弓	着床前診断	産科と婦人科	51	317-322	2011
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年齢化	日本医師会雑誌	139	2056-2121	2011