

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(英語) Project for Baby and Infant Research of health and Development to Adrescent and Young adult

研究開発課題名： (日本語) 不育症の原因解明、予防治療に関する研究
(英語) Prevention and treatment of recurrent pregnancy loss in their each risk factor

研究開発担当者 (日本語) 富山大学 大学院医学薬学研究部 教授 齋藤 滋
所属 役職 氏名： (英語) Professor Department of Obstetrics and Gynecology,
University of Toyama
Director Toyama University Hospital
Shigeru Saito

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月 31日

分担研究 (日本語) ①不育症データベースの集積と解析,
②母子間免疫寛容の破綻例における治療法、予防法の確立

開発課題名： (英語) ①Collection and analysis of data base for recurrent pregnancy loss
②Prevention and treatment of recurrent pregnancy loss showing dysruption of feto-maternal tolerance.

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

- ・ チームリーダーの齋藤と分担研究者である山田秀人教授 (神戸大)、中塚幹也教授 (岡山大)、竹下俊行教授 (日本医大)、藤井知行教授 (東京大)、福井淳史講師 (兵庫医大)、杉俊隆医師との共同で不育症データベースに症例を登録し、4,988例のデータベースを構築した。不育症のリスク因子である子宮形態異常、夫婦染色体異常、甲状腺機能不全、抗リン脂質抗体陰性、血液凝固因子異常なりでリスク因子不明/偶発的流産が 61.4%を占めた。

- ・ 山田秀人教授（神戸大）が樹立した抗 β_2 GPI/HLA-DR/複合体抗体は、過去の症例でリスク因子不明例の約 10%に陽性となった。そこで、富山大、東京大、岡山大、兵庫医大、日本医大で共同研究とし、抗 β_2 GPI/HLA-DR/複合体抗体ならびに患者とパートナーの HLA-DR 型を前方視的に測定することにした。現在 22 例に施行し、5 例が陽性となっている。順次、症例を登録し、累積症例 50 例に達している。
- ・ 精神的サポートを確立し普及させるために、岡山大学中塚幹也教授は臨床的に異なる 6 つのケースで Tender loving care のシナリオを作成し、DVD 化した。現在、解説のテロップを挿入中である。この DVD を利用することにより、Tender loving care が広く普及できると考えられる。
- ・ 班員の杉俊隆医師により、第 XII 因子、Protein S 関連抗体（自己抗体）が不育症例に存在することが初めて明らかとなり、いずれの抗体も EGF domain を認識している事を明らかにした。これらの部分に対する抗体が、絨毛細胞や子宮内膜機能を障害しないかを検討中である。

英文

- ・ The team leader Prof.S.Saito and his groups, Prof.H.Yamada, Prof. M. Nakatsuka, Prof. T. Takeshita, Prof. T. Fujii, Dr. A.Fukui and Dr. Sugi enrolled the 4,988 recurrent pregnancy loss cases in data base. Unknown etiology of recurrent pregnancy loss accounted for 61.4%.
- ・ Prof. H. Yamada, et al. established new method to detect anti β_2 GPI/HLA-DR neoantigen, and showed that positive rate for anti β_2 GPI/HLA-DR neoantigen among unknown etiology was 10%. So collaboration study was started, and we are studying the screening of anti β_2 GPI/HLA-DR neoantigen in recurrent pregnancy loss.
- ・ Prof. Nakatsuka has written the version of a 6 dramatic composition of tender loving care, and formed the short movies by CD-R. It is very easy understand how to treat recurrent pregnancy loss cases by tender loving care.
- ・ Dr. Sugi found autoantibodies for XII factor or protein S were detected in sera of recurrent pregnancy loss. Interestingly, epitope mapping showed these antibodies reacted EGF domain of XII factor or protein S. We have studied the effects of these autoantibodies the functions of to trophoblast and endometrial cells.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 14 件、国際誌 10 件）

1. Nakashima A, Aoki A, Saito S. The Role of Autophagy in Maintaining Pregnancy. Rijeka (Croatia): INTECH; 2017. p.329-345. (Edited by Gorbunov N, Schneider M. Autophagy in Current Trends in Cellular Physiology and Pathology; Chapter 16).
2. Nakashima A, Aoki A, Kusabiraki T, Shima T, Yoshino O, Shi-Bin Cheng, Sharma S, Saito S. The role of autophagy in oocytogenesis, embryogenesis, implantation and pathophysiology of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017,43,633-643.

3. Takahashi H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Baba Y, Suzuki H, Tha Thu Chaw Kyi , Matsubara S, Saito S, Takizawa T. Endogenous and exogenous miR-520c-3p modulates CD44-mediated extravillous trophoblast invasion. *Placenta*. 2017,50,25-31.
4. Saito S, Nakabayashi Y, Nakashima A, Shima T, Yoshino O. A new era in reproductive medicine: consequences of third-party oocyte donation for maternal and fetal health. *Semin Immunol*. 2016,38,687-697.
5. Fujiwara H, Araki Y, Imakawa K, Saito S, Daikoku T, Shigeta M, Kanzaki H, Mori T. Dual Positive Regulation of Embryo Implantation by Endocrine and Immune Systems - Step-by-Step Maternal Recognition of the Developing Embryo. *Am J Reprod Immunol*. 2016,75,281-289.
6. Ahmadabad HN, Salehnia M, Saito S, Moazzeni SM. Decidual soluble factors, through modulation of dendritic cells functions, determine the immune response patterns at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol*. 2016,114:10-17.
7. Yoneda S, Shiozaki A, Yoneda N, Ito M, Shima T, Fukuda K, Ueno T, Niimi H, Kitajima I, Kigawa M, Saito S. Antibiotic therapy increases the risk of preterm birth in preterm labor without intra-amniotic microbes, but may prolong the gestation period in preterm labor with microbes, evaluated by rapid and high sensitive PCR system. *Am J Reprod Immunol*. 2016,75,440-450.
8. Yoneda N, Yoneda S, Niimi H, Ueno T, Hayashi S, Ito M, Shiozaki A, Urushiyama D, Hata K, Suda W, Hattori M, Kigawa M, Kitajima I, Saito S. Polymicrobial Amniotic Fluid Infection with Mycoplasma/Ureaplasma and Other Bacteria Induces Severe Intra-Amniotic Inflammation Associated with Poor Perinatal Prognosis in Preterm Labor. *Am J Reprod Immunol*. 2016,75, 112-125.
9. Saito S, Shima T, Nakashima A, Inada K, Yoshino O. Role of paternal antigen-specific Treg cells in successful implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2016,75,310-316.
10. Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, Shima T, Shiozaki A, Adachi T, Nakabayashi M, Okai T, Kushima M, Saito S. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2016,114,65-74.
11. 瀧澤俊広, 大口昭英, 竹下俊行, 齋藤 滋: 第2節 周産期における胎盤由来エクソソーム機能. パラダイムシフトをもたらすエクソソーム機能研究最前線. 落谷孝広監修. (株)エヌ・ティー・エス, 東京, P61-67, 2017.
12. 齋藤 滋. 不育症. 「産科婦人科疾患最新の治療 2016-2018」. 吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司編. 南江堂, 東京.p245-248, 2016.
13. 齋藤 滋. 不育症診療の現状. 「不妊・不育 診療指針」. 柴原 浩章編. 中外医学社, 東京, P672-676, 2016.
14. 齋藤 滋. 第3節 自己注射「へパリン」の使い方と製品紹介 血栓性素因を有する妊婦(一部に不育症を含む)の血栓症予防対策. 「自己注射に対する医師・患者ニーズと製品開発への落とし込み」,221-225, 技術情報協会, 東京, 2016.

15. 齋藤 滋. 抗リン脂質抗体陽性不育症患者における低用量アスピリン療法、低用量アスピリン＋ヘパリン療法、ならびに Tender loving care の有効性. 「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」. 平成 27 年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班編. 南山堂, 東京, p65-66, 2016.
16. 齋藤 滋. 子宮内感染、炎症からみた早産の病態. HIGHLIGHTS OF THE RSV JAPAN GLOBAL EXPERTS' MEETING (GEM) 2016 アップヴィ合同会社.2016.11.2-4.
17. 塩崎有宏、齋藤 滋. 腸内細菌と妊娠・出産. 診断と治療. 2016;104:175-180.
18. 齋藤 滋. 不育症総論. 産科と婦人科. 2016;5:479-483.
19. 鮫島 梓, 齋藤 滋. Q5.ナチュラルキラー活性検査の意義は、どのようにとらえればよいでしょうか?. 臨床婦人科産科. 2016;70:356-358.
20. 稲田 貢三子, 齋藤 滋. I. ハイリスク妊娠の抽出 不育症. 産婦人科の実際. 2016;65:1121-1129.
21. 齋藤 滋:制御性 T(Treg)細胞と妊娠維持. 炎症と免疫. 2016;24:61-66.
22. 中島彰俊, 草開 妙, 青木藍子, 島 友子, 鮫島 梓, 稲田貢三子, 吉野 修, 齋藤 滋. “オートファジーと妊娠について”. Reproductive Immunology and Biology. 2016;31:9-15.
23. 津田さやか, 齋藤 滋. 不育症の疫学、診断と治療～テングラヴィングケア. 日本産科婦人科学会雑誌. 2017;69(3):1137-1143.
24. 稲田貢三子, 島 友子, 中島彰俊, 齋藤 滋. 018 妊娠とサイトカイン. 周産期医学.2017;46:56-59.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The role of regulatory T cells for pregnancy. Saito S. The 3rd Annual meeting of Korean Society of Reproductive Immunology (KSRI); 2016/12/17, 国外.
2. Pathophysiology of preeclampsia from the view point of immunological maladaptation. 口頭. Saito S. The 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies (FAOPS); 2016/12/1-4, 国外.
3. Role of paternal antigens-specific Treg cells in successful implantation and pregnancy. 口頭. Saito S. Reproductive Immunology Satellite Meeting 2016 ; 2016/8/17-19, 国外.
4. The pathophysiology of preterm birth from the view point of intestinal and vaginal microbiota. 口頭. Saito S. 13th Congress of the International Society for Immunology of Reproduction;2016/6/22-25, 国外.
5. 明日から実践できる漢方治療—不育症、更年期障害、婦人科癌治療の立場から—。 齋藤 滋. 第7回漢方ネットワークミーティング. 2017.2.27, 国内.
6. 成人病の素因は胎児（お腹の中の赤ちゃん）から発生しています。 口頭. 齋藤 滋. 射水市民病院診療棟耐震化整備事業完了式. 2017.2.25, 国内.
7. 免疫学的妊娠機構からみた自己免疫合併妊娠管理. 口頭. 齋藤 滋.リウマチ合併症カンファレンス. 2016.11.30, 国内.
8. 免疫からみた妊娠維持機構とその破綻. 口頭. 齋藤 滋.医療パラダイムシフト推進協議会・研究会. 2016.11.11, 国内.

9. 不妊と不育—免疫学的トレランスの破綻からみた着床不全と流産—. 口頭. 齋藤 滋.第 19 回日本 IVF 学会学術集会. 2016.10.2, 国内.
10. 関節リウマチ(RA)ならびに炎症性腸疾患(IBD)患者が妊娠・出産できる体制作り. 口頭. 齋藤 滋. 第 22 回石川リウマチ薬物治療研究会. 2016.10.1, 国内.
11. 免疫学的妊娠維持機構からみた自己免疫疾患合併妊娠の治療—抗 TNF 抗体を中心として—. 口頭. 齋藤 滋. 愛媛リウマチ研究会 特別講演. 2016.9.24, 国内.
12. 流産、妊娠高血圧症候群における母子間免疫トレランスの破綻. 口頭. 齋藤 滋. 第 44 回日本臨床免疫学会総会. 2016.9.8, 国内.
13. 流産、早産、妊娠高血圧症候群という三大産科疾患の病態解明と治療への試み. 口頭. 齋藤 滋. 第 95 回未来医療セミナー 大阪大学. 2016.7.28, 国内.
14. 着床不全、不育症の最近の話題. 口頭. 齋藤 滋. 平成 28 年度第 1 回滋賀県産科婦人科医会. 2016.6.12, 国内.
15. 免疫学的妊娠維持機構から見た自己免疫合併妊娠管理. 口頭. 齋藤 滋. 北摂免疫フォーラム. 2016.5.20, 国内.
16. 羊水内病原体検出システムを確立し、見えてきたこと. 口頭. 齋藤 滋. 妊婦の感染と早産を考える会～新たな早産予防と治療戦略の確立に向けて.2016.5.14, 国内.
17. 免疫からみた妊娠維持機構. 口頭. 齋藤 滋. 1 型糖尿病の成因を考える会. 2016.4.9, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし