

令和 5 年 4 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09267

研究課題名(和文) Super流産の原因遺伝子の同定とヒト妊娠維持メカニズムの解明

研究課題名(英文) Identification of causative genes of super-miscarriage and elucidation of human pregnancy maintain mechanism

研究代表者

杉浦 真弓 (Sugiura, Mayumi)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：30264740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：不育症の原因は抗リン脂質抗体、染色体均衡型転座、子宮奇形、胎児染色体異数性であり、約25%が胎児染色体正常の真の原因不明である。10回以上繰り返すSuper流産患者とその両親の全ゲノムトリオ解析とマウスゲノム編集により原因遺伝子を同定する。5家系の全エクソトリオ解析を行い、各患者に13-27候補遺伝子を絞り込んだ。RUFY3(家系4)などに新規変異を確認した。全身性のRufy3遺伝子欠損マウスは生直後に死亡し、ヘテロメスマウスにおいても、野生型と比較して、妊娠、出産に明らかな差がなかった。3家系と新規1家系の全ゲノムトリオ解析を行い、現在解析中である。症例を追加して研究を継続している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Super流産の原因遺伝子は各家系に共通する必要はなく、原因遺伝子を見つけることで不育症の個別化治療を模索することができる。さらにこれらの遺伝子は着床に必須の遺伝子でもあり、ヒト妊娠メカニズムの解明にもつながる。

研究成果の概要(英文)：The causes of recurrent pregnancy loss (RPL) are antiphospholipid antibodies, chromosomal balanced translocations, uterine malformations, and fetal chromosomal aneuploidy, and about 25% of them have unknown true causes of euploid fetal chromosomes. The causative gene is identified by whole-genome trio analysis of Super miscarriage patients and their parents repeated more than 10 times and mouse genome editing. A whole exon trio analysis of five families was performed and 13-27 candidate genes were narrowed down to each patient. New mutations were confirmed in TDRD15 and RUFY3 (family 4) and in PIPTNM1 and OR9K2 (family 2). Systemic rufy3 gene-deficient mice died shortly after birth, and heterofemale mice showed no clear differences in pregnancy and childbirth compared to wild-type. A whole genome trio analysis of three families and one new family was performed and is currently being analyzed. Research continues with additional cases.

研究分野：Reproduction

キーワード：習慣流産 不育症 全ゲノム解析 トリオ解析 妊娠メカニズム

## 1. 研究開始当初の背景

流産を繰り返す不育症の原因は抗リン脂質抗体、染色体均衡型転座、子宮奇形であり、半数以上が原因不明と考えられていたが、申請者らは胎児(胎芽)染色体異数性が41%を占めることを明らかにした。胎児染色体が正常の真の原因不明は25%にとどまる。原因不明不育症は多因子遺伝に起因することが判ってきたが、患者全体の85%以上が出産に至っていることも申請者らの研究により明らかになっている。

既往流産回数が増えるにしたがって、出産率は低下し、染色体異数性は減少する。原因不明不育症に対する確立された治療法はない。夫リンパ球免疫療法、ピシバニール療法、アスピリン・ヘパリン療法の効果は否定的である。G-CSF療法、イムノグロブリン療法の効果も controversial である。Progesterone 療法は妊娠初期に出血のある習慣流産患者に効果が認められた。一方、真の原因不明で10回以上繰り返す難治性習慣流産“Super 流産”の原因解明・治療は手つかずである。

## 2. 研究の目的

本研究では、Super 流産患者とその両親の全ゲノムトリオ解析とマウスゲノム編集による実証という全く新しい手法により、原因遺伝子を同定する。同定された遺伝子は妊娠維持に必須の遺伝子であるため、本研究はヒト妊娠維持メカニズムの根源に迫る重要な基盤研究である。更にはその成果より個々の患者の原因を特定する個別化医療を確立する新たな治療戦略に発展できる波及効果をもたらす。

## 3. 研究の方法

10回以上繰り返す難治性習慣流産 Super 流産患者とその両親の血液を採取し、全ゲノムトリオ解析を行う。患者の母は出産しているので、母がなく、患者に新規の遺伝子を候補とする。非同義置換、スプライス変異、ストップゲイン、フレームシフト変異に着目する。サンガー法により新規変異を確認したら、マウスゲノム編集により原因遺伝子を同定する。候補遺伝子 KO マウスを作成し妊孕性を確認する。野生型マウスから得られた受精卵を、遺伝子欠損マウスに移植すると不妊であり、逆の移植実験(遺伝子欠損 野生型)では出産可能であることを示すことによって、着床に必須の遺伝子であることを証明する。

## 4. 研究成果

患者6人と両親に全エクソンシーケンスを行ったが、検体不足のために5家系のトリオ解析となった。TDRD15, RUFY3(家系4) PIPTNM1, OR9K2(家系2)にサンガー法により新規変異を確認した。QRICH2(家系4) SIKE1, ZNF585A, LAMB4, ZNF77(家系1)はシーケンスの結果変異はなかった。CHD3(家系7)新規変異確認。HBQ1, FBXO15(家系6) ABCA1, SKIDA1, SLIT1, DYNAP, MKL1(家系7)のシーケンスは今後確認する予定である。

RUFY3 は、新潟大学五十嵐道弘教授らが RUFY3 欠損マウス作成を報告したため、共

同研究として受精卵の提供を受けた。全身性の Ruffy3 遺伝子欠損マウスは生直後に死亡し、ヘテロメスマウスにおいても、野生型と比較して、妊娠、出産に明らかな差がなかった。

flox Ruffy3 マウスを導入して、条件付き Ruffy3 遺伝子欠損マウスの表現型解析を行っている。flox/-マウスでは、妊娠、出産に異常がないことを確認し、現在、タモキシフェン依存性に全身性に Ruffy3 欠損を可能にするマウスを作成中である。

マウスでは Tdrd15 は保存されていないことが分かった。

PIPTNM1 遺伝子について、IMPC ( International Mouse Phenotyping Consortium ) から、その遺伝子欠損マウスが作製され、雌雄ともに生殖組織に明らかな差が認められていないことが発表された。

OR9K2 遺伝子について、マウス OR9K2 遺伝子を標的とする CRISPR/Cas9 複合体を作製し、in vitro においてその活性が高いことを確認した。今後、受精卵に導入し、遺伝子欠損マウスの作製に供する。

3 家系と新規 1 家系の全ゲノムトリオ解析を行い、RUFY3, ANKRD60, ARHGAP23, TTC37 ( 家系 4 ) の候補遺伝子が得られ、現在解析を行っている。なお、今後、症例を追加して研究を継続する。各家系に共通する必要はなく、Super 流産の原因遺伝子を見つけて不妊の個別化治療を模索する。これらの遺伝子は着床に必須の遺伝子でもあり、ヒト妊娠メカニズムの解明にもつながる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Quenby Siobhan, Gallos Ioannis D, Dhillion-Smith Rima K, Podeseck Marcelina, Stephenson Mary D, Fisher Joanne, Brosens Jan J, Brewin Jane, Ramhorst Rosanna, Lucas Emma S, McCoy Rajiv C, Anderson Robert, Daher Shahd, Regan Lesley, Rai Raj, Christiansen Ole B, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Coomarasamy Arri et al. | 4. 巻<br>397                   |
| 2. 論文標題<br>Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss   | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>The Lancet   | 6. 最初と最後の頁<br>1658 ~ 1667     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/S0140-6736(21)00682-6  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>該当する                  |
| 1. 著者名<br>Hassan Esraa, Kojima Ryuji, Ozawa Fumiko, Yoshihara Hiroyuki, Goto Shinobu, Kitaori Tamao, Inagaki Hiroshi, Kato Yoichi, Sugiura-Ogasawara Mayumi  | 4. 巻<br>150                   |
| 2. 論文標題<br>Abnormal ciliogenesis in decidual stromal cells in recurrent miscarriage  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Reproductive Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>103486 ~ 103486 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jri.2022.103486  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Tamada Hazuki, Ebara Takeshi, Matsuki Taro, Kato Sayaka, Sato Hirotaka, Ito Yuki, Saitoh Shinji, Kamijima Michihiro, Sugiura-Ogasawara Mayumi, on behalf of the Japan Environment and Children's Study Group   | 4. 巻<br>14                    |
| 2. 論文標題<br>Impact of Ready-Meal Consumption during Pregnancy on Birth Outcomes: The Japan Environment and Children's Study   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Nutrients  | 6. 最初と最後の頁<br>895 ~ 895       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/nu14040895   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yoshihara Hiroyuki, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Ozawa Fumiko, Kitaori Tamao, Ozaki Yasuhiko, Aoki Koji, Shibata Yasuhiro, Ugawa Shinya, Nishiyama Takeshi, Omae Yosuke, Tokunaga Katsushi  | 4. 巻<br>7                     |
| 2. 論文標題<br>Polo-like kinase 4 and Stromal antigen 3 are not associated with recurrent pregnancy loss caused by embryonic aneuploidy  | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Human Genome Variation   | 6. 最初と最後の頁<br>-               |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41439-020-0106-2  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                     |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Yoshihara Hiroyuki, Sugiura Ogasawara Mayumi, Goto Shinobu, Kitaori Tamao               | 4. 巻<br>85      |
| 2. 論文標題<br>Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Reproductive Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/aji.13341   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-       |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Goto Shinobu, Ozaki Yasuhiko, Ozawa Fumiko, Mizutani Eita, Kitaori Tamao, Suzumori Nobuhiro, Blomgren Klas, Furuno Tadahide, Sugiura Ogasawara Mayumi | 4. 巻<br>85      |
| 2. 論文標題<br>The investigation of calpain in human placenta with fetal growth restriction   | 5. 発行年<br>2020年 |
| 3. 雑誌名<br>American Journal of Reproductive Immunology   | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/aji.13325   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-       |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takeda Eri, Sugiura Ogasawara Mayumi, Ebara Takeshi, Kitaori Tamao, Goto Shinobu, Yoshihara Hiroyuki, Sato Takeshi     | 4. 巻<br>46              |
| 2. 論文標題<br>Attitudes toward preimplantation genetic testing for aneuploidy among patients with recurrent pregnancy loss in Japan | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research   | 6. 最初と最後の頁<br>567 ~ 574 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.14212  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Yamada Y, Shoji N, Matsuki T, Kano H, Kurihara T, Omori T, Tomizawa M, Miyata M, Kamijima M, Saitoh S; Japan Environment, Children 's Study (JECS) Group.  | 4. 巻<br>81           |
| 2. 論文標題<br>Adverse pregnancy and perinatal outcome in patients with recurrent pregnancy loss: Multiple imputation analyses with propensity score adjustment applied to a large-scale birth cohort of the Japan Environment and Children's Study. | 5. 発行年<br>2019年      |
| 3. 雑誌名<br>Am J Reprod Immunol  | 6. 最初と最後の頁<br>e13072 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/aji.13072  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-            |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sugiura-Ogasawara M, Ebara T, Matsuki T, Yamada Y, Omori T, Matsumoto Y, Kato S, Kano H, Kurihara T, Saitoh S, Kamijima M; and the Japan Environment & Children's Study (JECS) Group. | 4. 巻<br>119           |
| 2. 論文標題<br>Endometriosis and Recurrent Pregnancy Loss as New Risk Factors for Venous Thromboembolism during Pregnancy and Post-Partum   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Thromb Haemost  | 6. 最初と最後の頁<br>606-617 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1055/s-0039-1677733  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y.                          | 4. 巻<br>29        |
| 2. 論文標題<br>Danaparoid is effective and safe for patients with obstetric antiphospholipid syndrome. | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Mod Rheumatol  | 6. 最初と最後の頁<br>1-6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/14397595.2019.1602241  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Banno Chihiro, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Ebara Takeshi, Ide Shoko, Kitaori Tamao, Sato Takeshi, Ando Kiwamu, Morita Yoko | 4. 巻<br>65              |
| 2. 論文標題<br>Attitude and perceptions toward miscarriage: a survey of a general population in Japan                                  | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Human Genetics  | 6. 最初と最後の頁<br>155 ~ 164 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s10038-019-0694-1  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Takeshi, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Ozawa Fumiko, Yamamoto Toshiyuki, Kato Takema, Kurahashi Hiroki, Kuroda Tomoko, Aoyama Naoki, Kato Keiichi, Kobayashi Ryota, Fukuda Aisaku, Utsunomiya Takafumi, Kuwahara Akira, Saito Hidekazu, Takeshita Toshiyuki, Irahara Minoru | 4. 巻<br>34                |
| 2. 論文標題<br>Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Human Reproduction   | 6. 最初と最後の頁<br>2340 ~ 2348 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/humrep/dez229  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-                 |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Hayashi Yuko, Nishiyama Takeshi, Nakatochi Masahiro, Suzuki Shugo, Takahashi Satoru, Sugiura-Ogasawara Mayumi | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>Association of genetic variants of PD1 with recurrent pregnancy loss   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>Reproductive Medicine and Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>195 ~ 202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1002/rmb2.12093  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-               |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Takeshita Sho, Yamashita Yoriko, Shiomi Kosuke, Suzuki Nako, Yoshida Jun, Naiki-Ito Aya, Suzuki Shugo, Akatsuka Shinya, Toyokuni Shinya, Takahashi Takashi, Mase Shoko, Arakawa Atsushi, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Takahashi Satoru | 4. 巻<br>9                   |
| 2. 論文標題<br>Expression of P-REX2a is associated with poor prognosis in endometrial malignancies  | 5. 発行年<br>2018年             |
| 3. 雑誌名<br>Oncotarget  | 6. 最初と最後の頁<br>24778 ~ 24786 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.18632/oncotarget.25349   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                   |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Takeda Eri, Suzumori Nobuhiro, Kumagai Kyoko, Inuzuka Saki, Oseto Kumiko, Ohigashi Yuka, Yotsumoto Junko, Miyake Hidehiko, Sugiura-Ogasawara Mayumi | 4. 巻<br>44                |
| 2. 論文標題<br>Performance and outcomes of noninvasive prenatal testing for twin pregnancies in Japan   | 5. 発行年<br>2018年           |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Obstetrics and Gynaecology Research  | 6. 最初と最後の頁<br>1909 ~ 1914 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/jog.13744   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                 |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzumori Nobuhiro, Inagaki Hidehito, Ohtani Ayano, Kumagai Kyoko, Takeda Eri, Yoshihara Hiroyuki, Sawada Yuki, Inuzuka Saki, Iwagaki Shigenori, Takahashi Yuichiro, Kurahashi Hiroki, Sugiura-Ogasawara Mayumi | 4. 巻<br>230             |
| 2. 論文標題<br>Compound heterozygous RYR1 mutations by whole exome sequencing in a family with three repeated affected fetuses with fetal akinesia   | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>200 ~ 202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ejogrb.2018.09.013   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-               |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Oguri Tomoko, The Japan Environment and Children's Study Group, Ebara Takashi, Nakayama Shoji F., Sugiura-Ogasawara Mayumi, Kamijima Michihiro      | 4. 巻<br>92              |
| 2. 論文標題<br>Association between maternal blood cadmium and lead concentrations and gestational diabetes mellitus in the Japan Environment and Children's Study | 5. 発行年<br>2018年         |
| 3. 雑誌名<br>International Archives of Occupational and Environmental Health   | 6. 最初と最後の頁<br>209 ~ 217 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00420-018-1367-7   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-               |

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Mase Shoko, Shinjo Keiko, Totani Haruhito, Katsushima Keisuke, Arakawa Atsushi, Takahashi Satoru, Lai Hung-Cheng, Lin Ru-Inn, Chan Michael W. Y., Sugiura-Ogasawara Mayumi, Kondo Yutaka | 4. 巻<br>110               |
| 2. 論文標題<br>ZNF671 DNA methylation as a molecular predictor for the early recurrence of serous ovarian cancer   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Science   | 6. 最初と最後の頁<br>1105 ~ 1116 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/cas.13936  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hioki Keisuke, Ito Yuki, Oya Naoko, Nakayama Shoji F., Isobe Tomohiko, Ebara Takeshi, Shibata Kanemitsu, Nishikawa Naomi, Nakai Kunihiro, Kamida Tomota, Ueyama Jun, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Kamijima Michihiro | 4. 巻<br>24      |
| 2. 論文標題<br>Intra-individual variations of organophosphate pesticide metabolite concentrations in repeatedly collected urine samples from pregnant women in Japan  | 5. 発行年<br>2019年 |
| 3. 雑誌名<br>Environmental Health and Preventive Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12199-019-0761-4   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ohmura Kazumasa, Oku Kenji, Kitaori Tamao, Amengual Olga, Hisada Ryo, Kanda Masatoshi, Shimizu Yuka, Fujieda Yuichiro, Kato Masaru, Bohgaki Toshiyuki, Horita Tetsuya, Yasuda Shinsuke, Sugiura-Ogasawara Mayumi, Atsumi Tatsuya | 4. 巻<br>203           |
| 2. 論文標題<br>Pathogenic roles of anti-C1q antibodies in recurrent pregnancy loss   | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Immunology  | 6. 最初と最後の頁<br>37 ~ 44 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.clim.2019.04.005   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 8件）

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                    |
| 2. 発表標題<br>受精卵、胎芽、胎児の染色体異数性        |
| 3. 学会等名<br>第72回日本産科婦人科学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2020年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Kitaori T, Ozaki Y, Aoki K, Shibata Y, Ugawa S, Nishiyama T. |
| 2. 発表標題<br>Is PLK4 associated with recurrent pregnancy loss (RPL) caused by embryonic aneuploidy?                  |
| 3. 学会等名<br>4th World Congress on Recurrent Pregnancy Loss. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, Katano K, Sato T, Ozaki Y.          |
| 2. 発表標題<br>The efficacy of danaparoid in patients with obstetric antiphospholipid syndrome. |
| 3. 学会等名<br>16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. (国際学会)               |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, Kitaori T, Ozaki Y, Aoki K, Shibata Y, Ugawa S, Nishiyama T.   |
| 2. 発表標題<br>Polo-like kinase 4, PLK4, is not associated with recurrent pregnancy loss caused by embryonic aneuploidy. |
| 3. 学会等名<br>35th Annual meeting of ESHRE. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Matsumoto Y, Sugiura-Ogasawara M, Kaneda A, Fukuyo M, Ozawa F, Mase S, Kitaori T, Ozaki Y, Kondo Y.                     |
| 2. 発表標題<br>Genome-wide DNA methylation profiles of chorionic villi and decidua in patients with unexplained recurrent miscarriage. |
| 3. 学会等名<br>35th Annual meeting of ESHRE. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                  |
| 2. 発表標題<br>少子化時代の妊娠と不妊・流産女性の心のケア |
| 3. 学会等名<br>第30回医学会総会 (招待講演)      |
| 4. 発表年<br>2019年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Banno C, Kitaori T, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N.    |
| 2. 発表標題<br>Danaparoid is effective and safe for patients with obstetric antiphospholipid syndrome. |
| 3. 学会等名<br>34th Annual meeting of ESHRE. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Sawada Y, Sato T, Saito C, Ozawa F, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M.                 |
| 2. 発表標題<br>Clinical utility of decorin in follicle fluid as a biomarker of oocyte potential. |
| 3. 学会等名<br>34th Annual meeting of ESHRE. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Goto S, Ozaki Y, Ozawa F, Blomgren K, Sugiura-Ogasawara M.                              |
| 2. 発表標題<br>Role of IL-33 and cathepsin G in cervical mucus of patients with recurrent miscarriage. |
| 3. 学会等名<br>3d world congress of recurrent pregnancy loss. (国際学会)                                   |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yoshihara H, Sugiura-Ogasawara M, Goto S, Kitaori T, Suzumori N, Katano K, Ozaki Y.                            |
| 2. 発表標題<br>Danaparoid can be used instead of unfractionated heparin in patients with obstetric antiphospholipid syndrome. |
| 3. 学会等名<br>3d world congress of recurrent pregnancy loss. (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                  |
| 2. 発表標題<br>エビデンスに基づいた不育症・習慣流産の診療 |
| 3. 学会等名<br>第18回鳥取若手不妊の会 (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2019年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Matsumoto Y, Sugiura-Ogasawara M, Kaneda A, Fukuyo M, Ozawa F, Mase S, Kitaori T, Ozaki Y, Kondo Y                    |
| 2. 発表標題<br>Genome-wide DNA methylation analysis of chorionic villi and decidua from karyotypically normal recurrent miscarriage. |
| 3. 学会等名<br>第71回日本産科婦人科学会学術講演会  |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                                   |
| 2. 発表標題<br>PGSからPGT-A- ~ 着床前胚染色体異数性検査をめぐる国内外の動き ~ |
| 3. 学会等名<br>日本産科婦人科学会PGT-Aシンポジウム (招待講演)            |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

|                               |
|-------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓               |
| 2. 発表標題<br>不育症のエビデンス          |
| 3. 学会等名<br>第4回南房総不妊研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                        |
| 2. 発表標題<br>不育症のエビデンス                   |
| 3. 学会等名<br>Werfen血液凝固セミナー in 大阪 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                     |
| 2. 発表標題<br>不育症・不妊症治療の現状と課題          |
| 3. 学会等名<br>第21回長野県母子衛生学会特別講演 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                        |
| 2. 発表標題<br>不育症のエビデンス                   |
| 3. 学会等名<br>Werfen血液凝固セミナー in 東京 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                                      |
| 2. 発表標題<br>患者に寄り添う愛護的な流産手術：手動真空吸引法 (MVA) ~ 従来法との違い ~ |
| 3. 学会等名<br>第63回日本生殖医学会ランチョンセミナー3 (招待講演)              |
| 4. 発表年<br>2018年                                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                            |
| 2. 発表標題<br>ようやく妊娠したと思ったら、、、流産や死産になったとき     |
| 3. 学会等名<br>日本不妊カウンセリング学会カウンセリングセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>吉原紘行、大前陽輔、杉浦真弓、村島温子、藤田太輔、藤田富雄、北折珠央、片野衣江、尾崎康彦、 |
| 2. 発表標題<br>ゲノムワイド関連解析を用いた産科抗リン脂質抗体症候群の新たな関連遺伝子の探索        |
| 3. 学会等名<br>第70回日本産科婦人科学会                                 |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>尾崎康彦、後藤志信、井出祥子、小澤史子、北折珠央、杉浦真弓 |
| 2. 発表標題<br>不育症病態における抗酸化力の意義の検討           |
| 3. 学会等名<br>第70回日本産科婦人科学会                 |
| 4. 発表年<br>2018年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>森亮介、尾崎康彦、小澤史子、大林勇輝、後藤志信、北折珠央、杉浦真弓 |
| 2. 発表標題<br>反復流産病態におけるMMPおよびTIMPの存在とその役割の検討   |
| 3. 学会等名<br>第70回日本産科婦人科学会                     |
| 4. 発表年<br>2018年                              |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>杉浦真弓                       |
| 2. 発表標題<br>あきらめない、妊娠と出産～最先端治療とメンタルケア～ |
| 3. 学会等名<br>不育症そだってねネット宮城（招待講演）        |
| 4. 発表年<br>2018年                       |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|  |
|--|
| <p>文部科学省共同利用・研究研究拠点名古屋市立大学不育症研究センター<br/> <a href="http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html">http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html</a><br/>         日本不育症学会<br/> <a href="https://www.jsrpl.jp/">https://www.jsrpl.jp/</a><br/>         不育症・習慣流産のみなさんへ<br/> <a href="https://www.nagoyacumedobgyn.com/rpl/">https://www.nagoyacumedobgyn.com/rpl/</a><br/>         文部科学省共同利用・研究研究拠点名古屋市立大学不育症研究センター<br/> <a href="http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html">http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html</a><br/>         日本不育症学会<br/> <a href="https://www.jsrpl.jp/">https://www.jsrpl.jp/</a><br/>         不育症・習慣流産のみなさんへ<br/> <a href="https://www.nagoyacumedobgyn.com/rpl/">https://www.nagoyacumedobgyn.com/rpl/</a><br/>         文部科学省共同利用・研究研究拠点名古屋市立大学不育症研究センター<br/> <a href="http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html">http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/w3med/news/obgyne_event17_01.html</a><br/>         日本不育症学会<br/> <a href="https://www.jsrpl.jp/">https://www.jsrpl.jp/</a><br/>         不育症のみなさんへ<br/> <a href="https://www.nagoyacumedobgyn.com/blank-21">https://www.nagoyacumedobgyn.com/blank-21</a></p> |
|--|

## 6. 研究組織

|                   | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                              | 備考 |
|-------------------|--|--|----|
| 研究<br>分<br>担<br>者 | 大石 久史<br><br>(Oishi Hisashi)<br><br>(30375513) | 名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授<br><br><br><br><br>(23903) |    |

## 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

## 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |