

平成21年 4月 1日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19791155

研究課題名（和文）母体血漿中へ流入する胎盤由来 mRNA の同定とその臨床的意義に関する研究

研究課題名（英文） Identification of cell-free placental mRNAs in maternal plasma and their clinical significance

研究代表者

三浦 清徳 (MIURA KIYONORI)

長崎大学・医学部・歯学部附属病院・講師

研究者番号 00363490

研究成果の概要：本研究では、まず血液細胞に対する胎盤特異的遺伝子 50 個を網羅的に選択した。一絨毛膜双胎例において、のちに双胎間輸血症候群(TTTS)を発症する群は、発症しない群と比較して、発症前から母体血漿中 cell-free placental (cfp)-mRNA 流入量の上昇を認めた。また、前置胎盤例において、子宮摘出群は子宮温存群と比較して、分娩前の母体血漿中における胎盤特異的 cell-free mRNA 流入量の上昇を認めた。ついで、胎盤特異的 cDNA マイクロアレイパネルを作成し、母体血漿中 cfp-mRNA 流入量の変化を網羅的に解析した。すると、高血圧が重症型の妊娠高血圧症候群(PIH)と関連する流入パターンが同定され、本法は、妊娠合併症の病態解明や胎盤機能検査に有用と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	0	2,200,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	330,000	3,630,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：産婦人科学

キーワード：遺伝子、胎盤、マイクロアレイ、母体血漿、胎児・胎盤機能

1. 研究開始当初の背景

胎盤機能を推定するマーカーの同定は、周産期医療の領域にとって最重要課題の一つである。しかし、これまでもエストリオール(E3)あるいはhuman placental lactogen (hPL)などのbiological factorがその候補として注目されたが、いずれの仮説も証明されていない。

母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA 量 (cell free placental mRNA:cfp-mRNA) の定量化は、性別に依存することなく、すべての妊婦に適応しうる分子マーカーとして注目

されている。これまでに、hCG-β、hPL、CRH あるいは PLAC1 などが妊娠中経時的に母体血漿中で cfp-mRNA レベルを測定することが可能な遺伝子として同定されている。hCG-β、CRH および PLAC1 mRNA はいずれも妊娠高血圧症候群を伴う症例において上昇している。私どもは、穿通胎盤の症例で cytotrophoblast および syncytiotrophoblast における細胞効果をそれぞれ血漿中 hCG-β mRNA および hPL mRNA の定量化によりリアルタイムにモニターしうることを報告した。したがって、血漿中 cfp-mRNA レベルの定量化には、胎盤機

能を推定する分子マーカーとしての可能性が見出されている。

以上、私どもの知見を含む様々な報告から、血漿中へ流入するcfp-mRNAに関する検討は、胎盤における病態とそれに伴う妊娠合併症のリスクを分子生物学的に推定する手がかりを開拓すると期待される。

2. 研究の目的

本研究は最新のcDNAマイクロアレイ技術を用いて、母体血漿中に流入する新たな胎盤由来mRNAを同定し、それぞれのcfp-mRNAの臨床的意義、とくに胎盤機能を推察するマーカーとしての可能性を明らかにする。また、臨床的に問題となる癒着胎盤の評価およびTTTS発症予知への応用とcfp-mRNAの網羅的解析による妊娠高血圧症候群 (PIH) の病態評価の可能性を探る。期間内の明確なターゲットとして、以下の3点を挙げる。

(1) 母体血漿中に流入する胎盤由来mRNA (cfp-mRNA) を同定する。

(2) cfp-mRNAマーカーの臨床的意義を評価する。

①cfp-mRNAを用いたTTTS発症リスク推定の可能性を探る。

TTTSは一絨毛膜双胎の15~20%に認められる重篤な産科合併症であるが、その発症機序は不明であり、事前に推定することは困難とされる。臨床では、既に発症しているTTTSをQuintero分類で評価して、胎内治療している。本邦におけるレーザー凝固術の治療成績は極めて良好であるが、手術には母児ともにリスクを伴うため、その回避の意義は大きい。そこで、TTTS発症とcfp-mRNA流入量との関連について検討した。

②cfp-mRNAを用いた癒着胎盤のリスク推定の可能性を探る。

cfp-mRNA流入量の変化と胎盤絨毛の形成異常に関連した妊娠合併症との関連が示唆されている。一方、癒着胎盤は胎盤絨毛が子宮筋層あるいは漿膜面へ侵入する疾患であり、そのリスク因子である前置胎盤では分娩前に癒着胎盤の有無を推定する必要がある。そこで、母体血漿中に流入する胎盤由来cell-free mRNAの定量化により前置胎盤における癒着胎盤の有無が推定可能か否か検討した。

(3) マイクロアレイ解析を用いたcfp-mRNAの網羅的解析を行い、PIHにおける病態評価の可能性を検討する。

Cfp-mRNA流入量の変化とPIHとの関連が報告されている。一方、複数の遺伝子が関連して発症するPIHの病態解明には、網羅的遺伝

子解析が有用と考えられる。そこで、母体血漿中へ流入する胎盤特異的 cDNA パネルを作成し、PIHにおけるcfp-mRNA流入パターンと臨床所見との関連について検討した。

3. 研究の方法

本研究は本学倫理委員会の承認を得て、説明と同意のもとに行われた。

(1) 母体血漿中に流入する胎盤由来mRNA (cfp-mRNA) を同定する。

母体血および胎盤組織を採取し、これらを1組とした。妊娠初期、中期および末期の各時期より2組ずつ、計6組について、GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayを用いて約54,000個の遺伝子の発現状態を解析した。母体血球における発現量は低く、かつ胎盤組織では発現量が高い遺伝子群のうち、胎盤組織における発現量が血球におけるそれと比較して、2,500倍以上の遺伝子を胎盤特異的mRNA候補分子マーカーとして選択した。

(2) cfp-mRNAマーカーの臨床的意義を評価する。

①cfp-mRNAを用いたTTTS発症リスク推定の可能性を探る。

胎盤特異的遺伝子として *hPL* mRNA を、全体の mRNA 量を定量するために *GAPDH* を選択した。一絨毛膜性双胎 17 例を対象とし、妊娠 12-22 週に母体血を 5mL EDTA 採血し、1.6mL の血漿成分からキアゲン RNeasy キットを用いて cell-free mRNA を抽出した。採血時点では、いずれの症例も TTTS を発症していなかった。その後、TTTS を発症した 5 例を TTTS 群と分類し、発症しなかった 12 例を no-TTTS 群として、両群間の cell-free mRNA 量を比較検討した。定量解析は ABI7900 sequence detection system を用いた one-step リアルタイム RT-PCR 法で行った。単胎妊娠の各妊娠週数における cell-free mRNA 流入量の中央値を基準にして、双胎妊娠の妊婦から採取した各サンプルの定量値を Multiple of Median (MoM) 値として算出した。

②cfp-mRNAを用いた癒着胎盤のリスク推定の可能性を探る。

前置胎盤を伴う 28 例の妊婦を対象とし、1.2mL の血漿から cf-mRNA を抽出した。28 例のうち帝王切開の既往がない 20 例について、胎盤が子宮後壁付着の 16 例をグループ A、胎盤が前壁付着の 4 例をグループ B とした。帝

王切開の既往を認めた8例の胎盤はいずれも前壁付着であり、子宮を温存し得た4例をグループC、子宮摘出を行い陥入胎盤あるいは穿通胎盤と診断された4例をグループDとした。胎盤特異的mRNAとしてhuman placental lactogen (hPL)mRNAの流入量を定量し、コントロールにおける流入量を基準としてMoM値(最小値-最大値)を求めた。

(3)(1)で同定された胎盤特異的 cell-free mRNA を用いて、胎盤特異的 cDNA パネルを作成した。

妊娠28週から35週にPIHと診断された12例を対象とし、日産婦の定義にしたがって病型分類した。妊娠合併症を認めない同じ妊娠週数の妊婦をコントロールとした。PIHおよびコントロールから抽出したcfp-mRNAをそれぞれ等量ずつ蛍光標識し、胎盤特異的cDNAパネルを用いて comparative cDNA hybridization 解析を行った。そして、コントロールと比較して複数の遺伝子でcfp-mRNA流入量に2倍以上の変化を認めないものをパターンA、認めるものをパターンBとした。

4. 研究成果

(1) 母体血漿中に流入する胎盤由来mRNA (cfp-mRNA) を同定する。

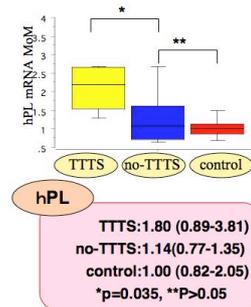
ジーンチップ解析の結果、約54,000個の遺伝子の中から50個の胎盤特異的cDNAが同定され、cDNAマイクロアレイパネルを作成した。

(2) cfp-mRNAマーカーの臨床的意義を評価する。

① cfp-mRNAを用いたTTTS発症リスク推定の可能性を探る。

TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群におけるcfp-hPL mRNA量のMoM値(最小値-最大値)は、それぞれ1.80(0.89-3.81)、1.14(0.77-1.35)および1.00(0.82-2.05)であった。一方、TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群における cell-free GAPDH mRNA量のそれは、それぞれ2.20(1.30-2.68)、1.09(0.68-3.25)および1.00(0.50-1.62)であった。TTTS群におけるcfp-hPL mRNAおよび cell-free GAPDH mRNAの流入量は、no-TTTS群におけるそれと比較して、いずれもTTTSを発症する以前にすでに有意に増加していた(それぞれ、 $p=0.035$ および $p=0.045$ 、Mann-Whitney's U test)。以上より、TTTSを発症する群では、疾患を発症する以前から母体血漿中におけるcfp-mRNA流入量に変化をきたしていた。したがって、母体血漿中へ流入する胎盤由来の cell-free mRNA 定量化にはTTTSの発症を推定しうる可能性が示さ

れた。

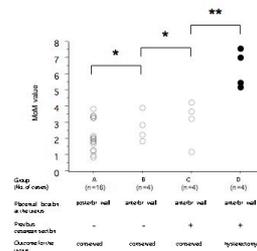


Increased level of cell-free hPL mRNA in maternal plasma from the pregnant women with TTTS

② cfp-mRNAを用いた癒着胎盤のリスク推定の可能性を探る。

正常コントロール、グループA、B、CおよびDにおけるcf-hPL mRNA流入量は、それぞれ1.00(0.39-2.35)、2.04(0.91-3.93)、2.58(1.90-3.90)、3.50(1.20-4.30)および6.28(5.24-7.63)であった(Mann-Whitney's U test, $p<0.05$)。

前置胎盤における胎盤由来cf-mRNA流入量は、正常コントロールにおけるそれと比較して有意に上昇しており、とくに子宮摘出を必要とした陥入胎盤や穿通胎盤においてその傾向は顕著であった。胎盤由来cf-mRNA定量化は癒着胎盤のリスクを推定する分子マーカーとなりうる可能性がある。



(3) マイクロアレイ解析を用いた cfp-mRNAの網羅的解析を行い、PIHにおける病態評価の可能性を検討する。

① cfp-mRNA 流入パターンと preeclampsia の病型

PIH 12例のうちcfp-mRNA流入量の変化がパターンAを示したものは7例、パターンBを呈したものは5例であった(表1)。高血圧の病型については、パターンAの7例はいずれも軽症、パターンBの5例はいずれも重症であり、cfp-mRNA流入量の変化と有意な関連が認められた(Fisher直接法、P値=0.018)。一方、蛋白尿および発症時期の病型と流入パ

ターンとの関連は認められなかった。

表1. Preeclampsiaの病型分類と血漿中への胎盤特異的cell-free mRNAの流入パターン

症例	高血圧	蛋白尿	発症時期	流入量
1	Severe	Mild	Late	B
2	Severe	Severe	Early	B
3	Severe	Mild	Early	B
4	Severe	Mild	Late	B
5	Severe	Severe	Early	B
6	Mild	Mild	Early	A
7	Mild	Severe	Late	A
8	Mild	Mild	Early	A
9	Mild	Severe	Late	A
10	Mild	Severe	Early	A
11	Mild	Mild	Early	A
12	Mild	Severe	Late	A

②パターンBで変化を認めた遺伝子群

パターンBでは17個の遺伝子が母体血漿中 cell-free mRNA 流入量に変化を認めていた。その内訳は、流入量の上昇を認めたものがTFPI、ADAM12、PSG9、PSG5、CYP19A1およびPLAP、流入量の減少を認めたものがCDH1、ERVWE1、INHBA、PPAP2B、P11、PKIB、CXCL14、PEG3、ESRRG、CSH1およびSyncytin2であった(表2)。また、重症型の高血圧を認めた症例5例はいずれも複数の遺伝子の流入量に変化を認めたが、症例毎に変化をきたした遺伝子の数は様々であった。

表2. PatternBを認めた症例において流入量に変化を認めた遺伝子

Increased level of circulating cell-free mRNA	Relative signal intensity*	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5
TFPI	2.43	O	O			O
ADAM12	2.45	O				
PSG9	4.66	O	O	O	O	
PSG5	2.18					O
CYP19A1	2.05				O	
PLAP	3.92			O		
Reduced level of circulating cell-free mRNA	Relative signal intensity*	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5
CDH1	0.44	O	O			
ERVWE1	0.42	O	O			
INHBA	0.22	O	O			
PPAP2B	0.42	O	O		O	O
P11	0.41	O	O			
PKIB	0.45		O			
CXCL14	0.46		O			
PEG3	0.45	O	O			
ESRRG	0.47		O			
CSH1	0.43	O	O			
Syncytin2	0.41	O	O			

私どもは、妊娠高血圧症候群の分子マーカーとして胎盤特異的遺伝子群を抽出し、妊娠高血圧症候群における胎盤特異的 cell-free mRNA 流入量を1回の検査で網羅的に解析可能な cDNA マイクロアレイパネルを作成した。cDNA マイクロアレイを用いて母体血漿中の cell-free mRNA 量を総合的に定量したところ、母体血漿中への cff-mRNA 流入量と preeclampsia の病型に一定の関連が認められた。

また、cff-mRNA 流入量は遺伝子の種類によって増加しているものと減少しているものが存在しており、流入量の変化は遺伝子機能を反映していると考えられた。本法は、妊娠高血圧症候群における胎盤機能検査や病態解明に応用可能と思われた。

本研究期間の成果より、母体血漿中 cfp-mRNA の定量化により、癒着胎盤などの胎盤異常のリスク評価が可能であり、また妊娠初期の時点で妊娠合併症のリスクを推定しうる可能性が示唆された。Cfp-mRNA の臨床応用に際しては、cfp-mRNA を網羅的に解析することで妊娠合併症の病態を評価しうることを期待され、本法は胎盤機能評価の分子診断法として応用される可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計22件)

(1) Yoshida A, Miura K, Nakayama D, Masuzaki H. Correlation between preeclampsia and prevalence of polymorphism of angiotensinogen, methylenetetrahydrofolate reductase and factor V, prothrombin genes among Japanese women. Act Med Nagasaki 2008; 53: 37-41. 査読有り

(2) Miura K, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Increased level of cell-free placental mRNA in a subgroup of placenta previa that needs hysterectomy. Prenatal Diagnosis 2008;28:805-809. 査読有り

(3) Yoshida S, Miura K, Yamasaki K, Miura S, Shimada T, Tanigawa T, Yoshida A, Nakayama D, Masuzaki H. Does increased nuchal translucency indicate a fetal abnormality? : A retrospective study to clarify the clinical significance of nuchal translucency in Japan. J Hum Genet. 2008;53:688-693. 査読有り

(4) Hamada T, Hirose R, Kosaka T, Taniguchi K, Noguchi M, Kihara T, Egashira M, Tagawa M, Miura K, Masuzaki H, Tajima Y, Hayashi T, Kanematsu T. Giant cystic meconium peritonitis associated with a cloacal anomaly: case report. Journal of Pediatric Surgery. 2008; 43: E21-E23. 査読有り

(5) Shimada T, Miura K, Gotoh H, Nakayama D, Masuzaki H. Management of prenatal ovarian cysts. Early Hum Dev. 2008;84:417-420. 査読有り

(6) Oishi H, Moriyama S, Kotera K, Miura K, Masuzaki H. First case of liposarcoma arising from the fallopian tube: A case report and review of the literature. The Journal of Obstetrics and Gynaecology

Research. 2008;34:713-716. 査読有り

(7) 三浦清徳、増崎英明 周産期医療における胎児・胎盤由来 cell-free DNA/mRNA の臨床的意義とその応用 週刊 医学のあゆみ 2008;第 225 巻:963-969. 査読無し

(8) 三浦清徳、増崎英明 Assisted Reproductive Technology におけるキメラ発生の危険性 哺乳動物卵子学会誌 2008; 25 巻:206-212. 査読有り

(9) 三浦生子、三浦清徳、吉田敦、山崎健太郎、増崎英明 母体血漿中に流入する胎盤由来 mRNA の同定とその臨床的意義 産婦人科の実際 2008;57 巻:8 号:1315-1320. 査読無し

(10) 三浦清徳、新川詔夫: Wolf-Hirschhorn 症候群と猫なき症候群 別冊領域別症候群シリーズ No7. 『循環器症候群 (IV)』第 2 版 (日本臨床) 2008;332-335. 査読無し

(11) 三浦清徳、新川詔夫: 21 トリソミー症候群、18 トリソミー症候群、13 トリソミー症候群、Turner 症候群 別冊領域別症候群シリーズ No7. 『循環器症候群 (IV)』第 2 版 (日本臨床) 2008;336-341. 査読無し

(12) 三浦清徳、増崎英明: 今月の臨床 不妊治療と多胎/不妊治療と双胎妊娠発生機序 臨床婦人科産科 2008;62 巻:247-253. 査読無し

(13) Tanigawa T, Nakayama D, Miura K, Miura S, Shimada T, Masuzaki H. Prenatal ultrasonographic findings may be useful in predicting the prognosis of trisomy 18. Prenat Diagn. 2007;27:1039-1044. 査読有り

(14) Shimada T, Miyashita M, Miura S, Nakayama D, Miura K, Fukuda M, Masuzaki H. Genital human papilloma virus infection in mentally-institutionalized virgins. Gynecologic Oncology 2007; 106; 488-489. 査読有り

(15) Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura KI, Shimada T, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Circulating Cell-Free Placental mRNA in the Maternal Plasma as a Predictive Marker for Twin-Twin Transfusion Syndrome. Clin Chem 2007;53:1167-1168. 査読有り

(16) Miura K, Yoshiura KI, Miura S, Shimada T, Yamasaki K, Yoshida A, Nakayama D, Shibata Y, Niikawa N, Masuzaki H. A strong association between human earwax-type and apocrine colostrum secretion from the mammary gland. Hum Genet. 2007 ;121:631-633. 査読有り

(17) Nakayama D, Masuzaki H, Miura K, Hiraki K, Yoshimura S, Ishimaru T. Effect

of placenta previa on blood loss in second-trimester abortion by labor induction using gemeprost. Contraception. 2007;75:238-40. 査読有り

(18) 三浦清徳: (5) 双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討 日本産科婦人科学会雑誌 2007;第 59 巻: 1814-1825. 査読無し

(19) 三浦清徳、増崎英明、石丸忠之: 母体血中に流入する胎盤由来 cell-free DNA/mRNA の臨床応用 臨床検査 2007;51 巻:1691-1697. 査読無し

(20) 三浦生子、三浦清徳、新川詔夫、増崎英明: 特集 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会/マイクロアレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法を用いた羊水染色体検査-基礎研究から臨床応用の可能性について-産婦人科の実際 2007;56 巻:1083-1088. 査読無し

(21) 三浦清徳、増崎英明: 画像で見る産科学/多胎妊娠における膜性診断の役割 ペリネイタルケア 2007;26 巻:862-865. 査読無し

(22) 吉田至剛、三浦清徳、中山大介、増崎英明: 特集 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会/Nuchal translucency の臨床的意義および問題点とその対応 産婦人科の実際 2007;56 巻:781-785. 査読無し

[学会発表] (計 18 件)

(1) 2009 年 2 月 14 日 第 12 回胎児遺伝子診断研究会 (兵庫医科大学、兵庫県) 三浦清徳 X連鎖性遺伝病の出生前診断における cell-free fetal DNA を用いた性別診断の有用性

(2) 2009 年 1 月 16 日-17 日 第 27 回 周産期学シンポジウム (ビックパレットふくしま、福島県郡山市) 三浦清徳 Severe preterm IUGR における confined placental mosaicism の関与

-とくに周産期から出生後 12 ヶ月について-

(3) 2008 年 11 月 22 日 第 11 回北海道出生前診断研究会 (札幌医科大学、札幌市) 三浦清徳 特別講演「母体血中 mRNA による胎児・胎盤の評価」

(4) 2008 年 11 月 14 日-15 日 第 47 回日本臨床細胞学会秋季大会 (グランドプリンスホテル新高輪、東京都)

三浦清徳 妊婦の子宮頸部細胞診におけるベセスダシステムと HPV スクリーニングの有用性について

(5) 2008 年 10 月 23 日-24 日 第 53 回日本生殖医学会総会 (神戸国際会議場、神戸市)

三浦清徳 二卵性一絨毛膜双胎における血液キメラの遺伝子解析

(6)2008年10月11日-12日 第29回日本妊娠高血圧学会学術集会 (福島ビューホテル、福島市)シンポジウム

三浦清徳 母体血漿中胎盤由来 mRNA の流入パターンから見た妊娠高血圧症候群

(7)2008年9月27日-30日 第53回日本人類遺伝学会 (パシフィコ横浜、横浜)

三浦清徳 癒着胎盤の評価に母体血漿中 cell-free placental mRNA 定量化は有用か?

(8)2008年9月11日 地域がん登録全国協議会 第17回総会研究会 (良順会館、長崎市)

三浦清徳 子宮頸部細胞診におけるベセスダシステムと HPV スクリーニングの有用性

(9)2008年7月13日-15日 第44回日本周産期・新生児医学会 (パシフィコ横浜、横浜)

三浦清徳 X連鎖性疾患の出生前診断における cell-free fetal DNA の臨床応用

(10)2008年6月27日-28日 第18回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会 九州大学・百年講堂、福岡市) ワークショップ3 TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome

三浦清徳 TTTS のリスクを推定する分子診断法の確立を目指して-母体血漿中胎盤由来 mRNA を用いた検討-

(11)2008年5月23日-25日 日本超音波医学会 第81回学術集会 神戸国際会議場

三浦清徳 出生前に胎児洞性徐脈と診断された一例

(12)2008年5月10日 臨床懇話会 (長崎ワシントンホテル、長崎市)

三浦清徳 Severe preterm IUGR と confined placental mosaicism -周産期から出生後12ヶ月について-

(13)2008年4月12日-15日 第60回日本産科婦人科学会総会・学術講演会

三浦清徳 母体血漿中へ流入する胎盤由来 mRNA の網羅的遺伝子解析-妊娠高血圧症候群における臨床所見との関連性について-

(14)2007年10月25日-26日 第52回日本生殖医学会総会 (秋田)

三浦清徳 Kallmann syndrome と Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR-1) の遺伝子構造に関する検討

(15)2007年9月12日-15日 第52回日本人類遺伝学会総会 (東京) シンポジウム: 周産期遺伝学の現状と展望

三浦清徳 周産期医療における胎児・胎盤由

来 cell-free DNA/mRNA の臨床的意義とその応用

(16)2007年7月8日-10日 第43回日本周産期・新生児医学会 (東京)

三浦清徳 Duchenne 型筋ジストロフィーの出生前診断における当科のストラテジー

(17)2007年5月18日-20日 第80回日本超音波医学会 学術集会 (鹿児島)

三浦清徳 前置胎盤における超音波検査と母体血漿中 mRNA 定量化の有用性

(18)2007年4月14日-17日 第59回日本産科婦人科学会総会 (京都)

シンポジウム2: 多胎妊娠の予防と管理

三浦清徳 双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討

[図書] (計 1 件)

(1) 三浦清徳 (翻訳協力) メディカル・サイエンス・インターナショナル カラー図解基礎から疾患までわかる遺伝学 2009、1-521 頁

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

(1) 国内特許 名称: 「胎盤機能の網羅的かつ非侵襲的評価方法および検査用試薬」, 発案者 三浦清徳、増崎英明、新川詔夫、吉浦孝一郎、山崎健太郎、三浦生子, 権利者 同上, 出願番号: 特願2007-106595, 出願日: 平成19年4月13日

(2) 国内特許 優先権主張出願 名称: 「胎盤機能の網羅的かつ非侵襲的評価方法および検査用試薬」, 発案者 三浦清徳、増崎英明、新川詔夫、吉浦孝一郎、山崎健太郎、三浦生子, 権利者 同上, 出願番号: 特願2008-10339, 出願日: 平成20年4月13日

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/gyneclogy/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三浦 清徳 (MIURA KIYONORI)

長崎大学・医学部・歯学部附属病院・講師
研究者番号: 00363490

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし