

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591930

研究課題名(和文)

妊娠高血圧症候群の病態解明および発症予防についての研究

研究課題名(英文)

Study of Pathophysiology of Preeclampsia: The Prediction and Prevention

研究代表者

関沢 明彦 (SEKIZAWA AKIHIKO)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：10245839

研究成果の概要(和文)：

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態形成には胎盤循環不全による絨毛の低酸素、酸化ストレスが関与する。低酸素負荷、酸化ストレスを受けた妊娠初期の絨毛細胞は、FLT1 や ENG などの抗血管増殖因子の産生を増やし、それが絨毛間腔に分泌され、母体循環中で増加することが母体血管内皮障害の原因となり、PIH の臨床症状の発現につながると考えられている。

そこで、まず、我々は、妊娠 11 週に絨毛染色体検査を行った症例で、その後に PIH を発症する症例の絨毛細胞と正常に経過する絨毛細胞で遺伝子発現量に差はないかを検討した。結果は、妊娠 11 週の段階で正常妊娠例に比べて FLT1、endoglin、VEGF、TGF- $\beta$ 1 の遺伝子発現量が有意に上昇していた。一方、PlGF、heme oxygenase-1 (HO-1)、superoxide dismutase (SOD)の遺伝子発現量は有意に低下しており、胎盤形成期の妊娠 11 週にその後に PIH を発症する症例の胎盤にすでにその病態が形成されていることを確認した。

次に、我々は、母体血を用いて胎盤の機能的変化を評価する方法を開発しているが、その方法を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性について検討を行った。最初に、妊娠 15-20 週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後に PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例で、母体血中 cell-free RNA、cellular RNA から血管増殖因子関連遺伝子である FLT1、ENG、TGF- $\beta$ 1、PlGF などの遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。その結果、cell-free RNA では 7 種類の遺伝子発現量の組み合わせで妊娠高血圧症候群の 84%が、疑陽性率 5%で予知できることが分かった。さらに、cellular RNA においてもほぼ同等な結果を得た。そこで、絨毛で変化を認めた妊娠 11 週頃の母体血でも同様な検討が可能かを検討した。その結果、FLT1、ENG、TGF- $\beta$ 1 発現はコントロールに比較し高値、PlGF、placenta specific-13 がコントロールと比較し低値と、有意な変化を示した。さらに、PIH 発症予知について ROC を描いて検討した結果、AUC (SD) は、FLT1 で 0.872(0.064)、ENG で 0.966 (0.019)と抗血管増殖因子が特に優れた発症予知マーカーであり、さらに、それらの組み合わせで、5%疑陽性率水準で 72.3%の PIH 発症予知が可能なが分かった。

これらのことから、母体血中 RNA を分析することで、いままで“Black Box”であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできることを示した。また、本法は妊娠高血圧

症候群やその他の妊娠合併症の病態形成メカニズムの研究にも応用できることが示された。

研究成果の概要（英文）：

Increased production of placental anti-angiogenic and anti-oxidative factors are considered to play a crucial role in the pathogenesis of preeclampsia(PE). These placental alterations in women who develop PE in later gestation are thought to begin during the first trimester when extravillous trophoblasts remodel into the endothelial cells of the spiral arteries. We have observed the *in vivo* alteration of gene expressions in the 1<sup>st</sup> trimester-trophoblasts from pregnant women who destined to develop PE later. This study prospectively collected tissue samples of villous trophoblasts at the time of fetal karyotype analysis through chorionic villous sampling (CVS), and assessed the mRNA expression of these genes. The results revealed that the expression levels of FLT-1, ENG, VEGF, and TGF- $\beta$ 1 were significantly higher in the CVS tissues from pregnant women who later developed PE whereas the levels of PlGF, HO-1, and superoxide dismutase (SOD) were lower. These findings suggest that the expression of genes associated with angiogenesis and anti-oxidant stress have crucial roles in the pathogenesis of PE, and that measurement of the expression of these factors in the maternal blood may enable the prediction of the onset of PE.

Fetal/placental RNA circulates in the plasma or cellular compartment of maternal blood and it has enabled the development of several promising approaches for non-invasive evaluation of placental function. Therefore, to prove the possibility of predicting PE by cell-free or cellular RNA in maternal blood, the expression of 7 genes including FLT-1, ENG and VEGF were assessed in the blood of pregnant women between 15 and 20 weeks. We found that this panel of plasma RNA allows an 84% prediction rate for PE with a 5% false positive rate at gestational week 15-20 by means of a discriminant analysis model. The same results were detected in the cellular RNA in maternal blood. Next, to determine whether the combined distribution of a panel of cellular messenger RNA markers at 1<sup>st</sup> trimester can detect PE long before onset, we assessed cellular RNA levels in the pregnant women between 11 and 14 weeks. As results, higher values than expected were found for ENG, FLT-1, and TGF- $\beta$ 1, and lower values were found for PlGF and placental protein 13. The panel of cellular RNA allows an 72.3% prediction rate for PE with a 5% false positive rate at gestational week 11-14.

These findings indicate that the analyses of cell-free or cellular RNA obtained from pregnant women at early gestation are highly promising methods to evaluate alterations in placental function.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,700,000 | 510,000   | 2,210,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 2010年度 | 800,000   | 240,000   | 1,040,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医学

科研費の分科・細目：産婦人科・産科学

キーワード：妊娠高血圧症候群・発症予知・母体血中 cell-free RNA・細胞成分由来RNA・絨毛採取

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群(PIH)では、絨毛細胞の脱落膜への侵入障害、ラセン動脈の血管壁への置換(remodeling)障害により、ラセン動脈の血管抵抗が十分に低下せず、絨毛間腔への母体血の流入が阻害され、絨毛が低酸素環境に曝されることが主要な発症要因となっている。また、子宮収縮の影響で絨毛間腔は酸素分圧の変動が大きく、絨毛は酸化ストレスを受けることにもなる。その結果、絨毛細胞は各種サイトカインを産生し、それが母体循環中に移行し、母体の血管内皮障害を引き起こし、それが高血圧・蛋白尿などの臨床症状に繋がると考えられている。近年、絨毛細胞が分泌する因子の中で特に注目されているのが、血管増殖因子のVascular Endothelial Growth Factor (VEGFA) や Placental Growth Factor (PlGF)の受容体であるFLT1と、同様に血管増殖因子であるTGFβ1の受容体のendoglin (ENG)である。PIHでは、胎盤でのFLT1やENGの産生増加に伴い、母体循環でsoluble FLT1濃度が増加することでfree VEGFAやfree PlGF濃度は低下する。また、母体血中のsoluble ENG濃度が増加することもあり、母体の血管内皮障害が惹起される。事実、FLT1濃度は、PIHの臨床症状発現の5週間前から、ENGは2-3ヶ月前から増加する。また、ラットにFLT1遺伝子を導入して過発現にするとPIHの臨床症状が出現する。また、ENG遺伝子を導入すると血管透過性亢進、高血圧が起こり、ENGとFLT1の両者を過発現させると高度な血管障害、腎症、高度な高血圧、HELLP症候群様の病態、胎仔の発育障害が起こることが報告されている。このように、胎盤で産生されるENGとFLT1の両者が、妊婦の血管内皮障害の原因となり、PIHの病態形成に中心的

な役割を果たすと考えられる。

一方、2002年、母体血漿中に胎盤の絨毛細胞に由来するcell-free mRNAが比較的安定な状態で循環していることが明らかになった。我々は胎盤に特異的と考えられるhPLとhCGβを標的として、母体血漿中でその遺伝子発現量を測定した。その結果、hPLは妊娠経過に伴い漸増し妊娠後期にピークを形成し、分娩後は、急減し24時間以内に消失した。また、hCGβ発現は、妊娠10週にピークを形成し、以降、漸減した。さらに、それらの発現量は、その血漿中蛋白濃度と極めてよく相関することも分かった(JMG, 2006)。このことより、母体血漿中 cell-free mRNAを用いて胎盤機能が評価可能と考えられた。

さらに、我々は母体血中細胞成分中にも絨毛細胞や絨毛細胞の断片が存在し、それを用いた胎盤の機能評価法を開発し、報告している(JMG, 2006)。これらのcell-free RNAやcellular RNAを用いたPIHの発症予知は、FLT-1やENGの蛋白濃度に比べ、高感度であり、妊娠早期から予知可能と考えられる。

以上のような妊婦末梢血漿中に絨毛細胞に由来するmRNAが定量でき、それを用いることで絨毛における遺伝子発現が安定的にリアルタイムに評価できるという報告は我々の他にはない。今回の研究では、PIHに絞って、その胎盤で起こっている病態変化を評価するために、どの遺伝子をマーカーとして検査すべきか、また、発症予知にはどのマーカーが最適かを明らかにすることは重要である。さらに、この方法は、PIH以外の他疾患にも応用可能であり、胎盤機能を無侵襲に評価する方法として周産期医療全体の更なる発展に大きく寄与する検査法になると考えられる。

## 2. 研究の目的

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態を母体血中の絨毛由来 RNA の発現変化を用いて評価すると共に、より妊娠初期に PIH の発症予知を行うために、どのような遺伝子発現をターゲットにするかを検討し、PIH 発症予知システムを開発することを目的に研究を行う。

## 3. 研究の方法

### A. Cell-free RNA での検討

#### ①妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦での検討：

妊娠 15 週から 20 週の臨床症状がない時期に妊婦末梢血を採取し(n=683)、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例としなかった症例で、FLT1, ENG, PAI-1, tPA, VEGFA, CRH, PLAC1, Selectin P の遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。この研究は、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液から血漿成分を分離後、凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 解析を行った。

### B. Cellular RNA での検討

#### ①妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦での検討：

妊娠 15 週から 20 週の臨床症状がない時期に妊婦末梢血を採取し(n=683)、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例としなかった症例で、上記の遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。この研究は、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液から血漿成分を分離後、凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 解析を行った。

#### ②妊娠 11-14 週の臨床症状のない妊婦での検討：

臨床症状のない妊娠 10-14 週(中央値 12 週 3 日)の妊婦を対象に採血を行った。後に PIH を発症した PIH 群 11 例と正常に経過したコントロール 88 例について、母体血細胞成分から RNA を抽出し、抗酸化因子、抗血管増殖因子などの遺伝子発現を定量した。

### C. 絨毛組織の遺伝子発現変化について

母体の年齢が 35 歳以上であることを理由に、絨毛採取を行った妊婦を対象に、余剰絨毛を凍結保存した(n=90)。この研究のサンプルは、ボローニャ大学病院で倫理委員会承認の下、患者の同意を得て採取した。サンプルから RNA を抽出後、日本に凍結下で輸送し、昭和大学倫理委員会の承認の下、遺伝子発現

解析を行った。標的とした遺伝子は、血管増殖因子関連遺伝子である VEGF、FLT-1、PlGF、transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、ENG と、抗酸化因子である heme oxygenase-1 (HO-1)、superoxide dismutase (SOD)である。

## 4. 研究成果

### A. Cell-free RNA での検討

#### ①妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦での検討：

妊娠 15-20 週の合併症のない 683 人の妊婦から血液を採取し、妊娠高血圧症候群をその後発症した症例(n=62)と合併症なく正常に妊娠経過した症例のうち、統計学的に 1:5 マッチでランダムに選んだ 310 例で遺伝子発現量を定量した。8 種類の遺伝子発現の中で、CRH 遺伝子は発現が検出できない症例が多くあったことから除外し、7 種類の遺伝子について検討した。その結果、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例(n=62)で PAI-1、tPA は、それぞれ 8.9 倍、8.0 倍と増加していた。さらに、全ての遺伝子でこの時期に既に有意に遺伝子発現量が増加していた。そこで、ROC curve を用いて、それら 7 種類の遺伝子発現量による妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性について検討した。その結果、単一マーカーとしては、FLT-1 が、次いで、ENG が優れた妊娠高血圧症候群の予知マーカーであることが分かった。さらに、単一の遺伝子による予知精度に比較し、7 種類全てを組み合わせることで、その精度が最大限に高まることが分かり、その組み合わせで妊娠高血圧症候群の 84%が、疑陽性率 5%で予知できることが分かった。

### B. Cellular RNA での検討

#### ①妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦での検討：

妊娠高血圧症候群をその後発症した症例(n=62)と合併症なく正常に妊娠経過した症例(n=310)で細胞成分 RNA の発現量を比較したところ、FLT1、ENG、P-selectin、PLAC1 は妊娠高血圧症候群をその後発症した群で高値を示し、逆に、PlGF と HO-1 は低値を示した。TGF- $\beta$ 1、VEGF、SOD には有意な変化は見られなかった。ROC curve を用いて妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性について解析したところ、ENG が、次いで、FLT1 が特に優れた妊娠高血圧症候群の予知マーカーであることが分かった。さらに、ENG、FLT1、PlGF と経産か否かの 4 因子の組み合わせで、妊娠高血圧症候群の 66%が、疑陽性率 10%で予知可能であることがわかった。

②妊娠 11-14 週の臨床症状のない妊婦での検討：

PIH 群の各遺伝子発現量の MoM 値 (SD) は、FLT1 : 2.18 (0.36), ENG : 3.26 (1.16)、PIGF : 0.64 (1.04), TGF- $\beta$ 1 : 1.82 (0.48), placenta specific-13 : 0.70 (1.02) と対照と比し、有意な差を示した。PIH 発症予知について ROC を描いて検討した結果、AUC (SD) は、FLT1 で 0.872(0.064)、ENG で 0.966 (0.019) と抗血管増殖因子が優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それらの組み合わせで、5% 疑陽性率水準で 72.3% の PIH 発症予知が可能であった。

C. 絨毛組織の遺伝子発現変化について

妊娠 11 週の段階で既に絨毛細胞の VEGFA、FLT1、TGF $\beta$ 1、ENG の遺伝子発現量が有意に高値を示すこと、及び、PIGF の遺伝子発現が有意に低値を示すこと、さらに、抗酸化ストレス因子である heme oxygenase (HO)-1, HO-2, superoxide dismutase (SOD) などの遺伝子発現が全て有意に低値を示すことが分かった。このことは、PIH 発症の 6-7 ヶ月前の妊娠 11 週の絨毛で、抗血管増殖因子の発現が有意に亢進し、また、抗酸化因子の発現が低下して酸化ストレスを受けやすい状況になっていることを示している。さらに、PIH の病態がこの時期の絨毛細胞で既に形成されていることを直接証明するものである。

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 11 件)

- 1) Prediction of pre-eclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Wibowo N, Rizzo N, Okai T. *BJOG*. 2010 Apr;117(5):557-64.
- 2) Evaluation of placental function using near infrared spectroscopy during fetal growth restriction. Hasegawa J, Nakamura M, Matsuoka R, Mimura T, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T. *J Perinat Med*. 2010;38(1):29-32.
- 3) Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop preeclampsia later in pregnancy: implications for screening. Farina A, Morano D, Arcelli D, De Sanctis P, Sekizawa A, Purwosunu Y, Zucchini C, Simonazzi G, Okai T, Rizzo N. *Prenat Diagn* 2009; 29: 1038 – 1044.
- 4) PP13 mRNA expression in the cellular component of maternal blood as a marker for

preeclampsia. Shimizu H, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nakamura M, Farina A, Rizzo N, Okai T. *Prenat Diagn*. 2009; 29: 1231-1236.

- 5) PP13 mRNA Expression in Trophoblasts From Preeclamptic Placentas. Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, Rizzo N, Farina A. *Reprod Sci*. 2009 Apr;16(4):408-13.
- 6) Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women. Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, Shimizu H, Okai T. *Reprod Sci*. 2009 Sep;16(9):857-64.
- 7) Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, Rizzo N, Saito H, Okai T. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009 Apr;200(4):386.e1-7.
- 8) Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Shimizu H, Okai T. *Prenat Diagn*. 2009 Apr; 29: 691-699.
- 9) Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Koide K, Okazaki S, Nakamura M, Okai T. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198(1), 2008, Pages 124.e1-124.e7
- 10) Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, Purwosunu Y, Okai T, Cha DH, Kang JH, Vicenzi C, Tempesta A, Wibowo N, Valvassori L, Rizzo N. *Prenat Diagn* 28, 956-961, 2008
- 11) Detection and quantification of fetal DNA in maternal plasma by using LightCycler technology. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okai T. *Methods Mol Biol*. 2008;444:231-8.

[学会発表] (計 24 件)

- 1 第 60 日本産科婦人科学会学術集会 横浜 20080413  
母体血中 cell-free RNA を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知  
関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、千葉博、岡崎志帆、仲村将光、清水華子、岡井崇
- 2 第 60 日本産科婦人科学会学術集会 横浜 20080413  
妊娠高血圧症候群における母体血細胞成分中の胎盤由来遺伝子の発現についての検討

- 岡崎志帆、関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、千葉博、仲村将光、清水華子、岡井崇
- 3 15<sup>th</sup> Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 20080520-24  
Symposium: Preeclampsia  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Wibowo N, Nakamura M, Saito H, Okai T
  - 4 15<sup>th</sup> Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 20080520-24  
The mRNA expressions of anti-angiogenic factors and anti-oxidant enzymes in the cellular component of the blood from preeclamptic women  
Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Shimizu H, Chiba H, Okai T
  - 5 14<sup>th</sup> International conference on Prenatal diagnosis and Therapy, June 1-4, 2008, Vancouver  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
  - 6 14<sup>th</sup> International conference on Prenatal diagnosis and Therapy, June 1-4, 2008, Vancouver  
Cellular mRNA expression at 15-20 weeks in women who will develop preeclampsia vs. controls  
Farina Antonio, Sekizawa A, Purwosunu Y, Arcelli D, Okai T, Marano D, Farina Astrid, Rizzo N.
  - 7 第 29 回日本妊娠高血圧学会 20081012 福島  
シンポジウム「妊娠高血圧症候群の病態に迫る」  
「母体血漿中遺伝子を用いた妊娠高血圧症候群の予知」  
関沢明彦、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
  - 8 第 270 回東京産婦人科医会学術集会 20081115 東京  
「妊娠高血圧症候群の病態と新知見」  
関沢明彦
  - 9 両毛産婦人科研修会 20081119 足利市  
「妊娠高血圧症候群」  
関沢明彦
  - 10 第 12 回 胎児遺伝子診断研究会 20090214 兵庫県  
妊娠高血圧症候群における母体血細胞成分中の抗酸化遺伝子発現についての検討  
仲村将光、関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、岡崎志帆、千葉博、清水華子、齋藤裕、岡井崇
  - 11 第 12 回 胎児遺伝子診断研究会 20090214 兵庫県  
PP13 遺伝子発現と妊娠高血圧症候群発症との関連  
清水華子、関沢明彦、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、齋藤裕、岡井崇
  - 12 昭和大学共同研究発表会 東京 200903  
妊娠初期絨毛での酸化ストレス・血管増殖因子関連遺伝子の発現と妊娠高血圧症候群発症の関連について  
清水華子、関沢明彦、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
  - 13 第 61 日本産科婦人科学会学術集会 京都 20090405  
妊娠初期絨毛での酸化ストレス・血管増殖因子関連遺伝子の発現と妊娠高血圧症候群発症の関連について  
関沢明彦、清水華子、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
  - 14 第 61 日本産科婦人科学会学術集会 京都 20090404  
Protein 13 遺伝子発現量と妊娠高血圧症候群発症との関連  
清水華子、関沢明彦、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
  - 15 日本周産期・新生児医学会 名古屋 200907  
母体血細胞成分中の mRNA を用いた妊娠高血圧腎症の発症予知  
仲村 将光、関沢 明彦、千葉 博、清水 華子、齋藤 裕、岡井 崇
  - 16 6<sup>th</sup> International Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS-VI) Hong Kong Nov 9-11, 2009  
Prediction of preeclampsia by analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation  
Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Okai T
  - 17 3<sup>rd</sup> SGI International Summit 2009: Preeclampsia  
Nov 12, 2009 Sendai, Japan  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
  - 18 3<sup>rd</sup> SGI International Summit 2009: Preeclampsia

- Nov 14, 2009 Sendai, Japan  
Antioxidant supplementation for prevention of preeclampsia in low-antioxidant status of pregnant women  
Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okai T
- 19 Meeting of American Society of Human Genetics  
Oct 22, 2009 Honolulu, Hawaii  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
- 20 6<sup>th</sup> World Congress of Perinatal Medicine in developing countries. Jakarta, March 8, 2010  
Recent Advances in Prenatal diagnosis (Special Invited Lecture)  
Sekizawa A
- 21 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会  
平成 22 年 4 月 25 日  
Down Syndrome 児羊水 cell-free mRNA の遺伝子発現パターン  
小出 馨子、関沢明彦、斎藤裕、岡井崇、Diana W Bianchi
- 22 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会  
平成 22 年 4 月 25 日  
抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防－酸化ストレスのある妊婦におけるランダム化比較試験－  
関沢 明彦、Yuditiya Purwosunu、清水華子、仲村 将光、小出馨子、岡井崇
- 23 15<sup>th</sup> Internaltional Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy  
2010.7.11-14 Netherland  
Prediction of preeclampsia by cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Koide K, Okai T
- 24 第 13 回 Vitamin E update Forum  
2010.8.20. 東京  
抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防：酸化ストレスのある妊婦でのランダム化比較試験  
関沢明彦、小出馨子、仲村将光、松岡隆、岡井崇

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計◇件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
関沢明彦 (SEKIZAWA AKIHIKO)  
昭和大学・医学部・准教授  
研究者番号：10245839

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号：

(3) 連携研究者(海外：参照)  
Yuditiya Purwosunu (PURWOSUNU YUDITIYA)  
University of Indonesia/ Faculty of Medicine/ Medical Doctor

Antonio Farina (FARINA ANTONIO)  
University of Bologna/ Faculty of Medicine/ Assistant professor