

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20791169

研究課題名(和文) 母体血中RNAを用いた癒着胎盤の発症予知法の開発

研究課題名(英文) Prediction of invasive placenta through cell-free RNA analysis

研究代表者 吉村(岡崎) 志帆

(Shiho Yoshimura)

昭和大学・医学部・普通研究生

研究者番号：50384441

研究成果の概要(和文)：

母体血漿中 cell-free RNA や細胞成分 cellular RNA を用いて hPL, hCG の遺伝子発現を定量すると、hPL 遺伝子は、妊娠経過に伴い漸増する。母体血漿中 RNA の半減期は 32 分で、分娩後、24 時間で検出されなくなる。細胞成分 RNA の半減期は 200 分で血漿中 RNA に比較して長く、分娩後 24 時間でも検出されつづける。しかし、これらの遺伝子発現はそれぞれの血中蛋白濃度と相関しており、母体血漿中 RNA・細胞成分 RNA を用いて胎盤の機能的な変化がモニターできると考えられる。しかしながら、癒着胎盤については、妊娠初期に 600 例以上の検体採取をおこなったが、その症例に癒着胎盤は発生しておらず、至適マーカーの同定には至らなかった。癒着胎盤については、発症率が極端に低いが、分娩時には大量出血を惹き起こし、母体死亡の原因にもなる重要な疾患である。今後も根気強く検体採取を継続し、その予知マーカーの開発につなげていきたい。

そこで、妊娠高血圧症候群(PIH)を対象を拡大し研究を継続した。まず、母体血漿中 cell-free RNA について PIH を発症した妊婦とコントロール妊婦血中 cell-free RNA 及び cellular RNA で血管増殖関連因子や抗酸化ストレス因子などの遺伝子発現量を検討した。その結果、PIH 患者血漿中で VEGF, FLT1, endoglin など 8 種類の遺伝子発現量は、全て有意に増加し( $p<0.001$ )、その発現量は、分娩後に急減した。さらに、各発現は、収縮・拡張期血圧、蛋白尿の重症度と有意に相関した。また、cellular RNA の検討でも、HO-1、HO-2、Catalase、VEGF、PlGF の遺伝子発現は低下、FLT-1、endoglin (ENG)、TGF- $\beta$ 1 の遺伝子発現は有意に増加した。

そこで、妊娠中期の臨床症状がない時期に 682 例から採血し、その後に PIH を発症した症例( $n=62$ )としなかった症例( $n=310$ )を 1:5 マッチで無作為に抽出し、母体血漿中 RNA と細胞成分 RNA を用いて、血管増殖関連因子や抗酸化ストレス因子などの遺伝子発現量を比較し、発症予知の可能性を検討した。その結果、cell-free RNA では、VEGF, FLT1, endoglin など 7 遺伝子の発現量が妊娠中期に既に有意に高値を示していた。ROC カーブを用いた発症予知の検討で、FLT1、次いで Endoglin が最も PIH の予知率が高く、7 種類を組み合わせで予知率が更に高まり、5%の偽陽性率で、PIH の 84%が予知できることが分った。さらに、cellular RNA の検討でも、FLT1、ENG、P-selectin、PLAC1 は妊娠高血圧症候群をその後に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。このように母体血中を循環する cell-free RNA 及び cellular RNA とともに胎盤の機能的な変化を鋭敏に反映し、胎盤の機能変化をモニターするツールとして有用であると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

To develop the strategy predicting the invasive placenta, we have been collecting over 660 blood samples. However, since nobody have complicated with invasive placenta in the cases, we could not assess the predictive markers for invasive placenta. Therefore, we employed to predict the preeclampsia. The objective of this study is to predict occurrence of preeclampsia in a series of patients at gestational week 15-20 using a panel of cell-free or cellular mRNA markers. Data from 62 preeclamptic patients asymptomatic at the time of blood testing and 310 controls were analyzed. Multivariable analysis was performed using discriminant analysis. In the analysis of cell-free RNA, univariable analysis identified vascular endothelial growth factor receptor 1 (FLT1) as the marker with the highest detection rate, and placenta-specific-1 with the lowest. Mean estimated score for preeclampsia was 9.4 for controls and 72.5 for subjects who developed preeclampsia. An ROC curve obtained using the estimated score for preeclampsia as test variable yielded a DR of 84% (95%CI 71.8-91.5) at a 5% false-positive rate with an area under the curve of 0.927 ( $p < 0.001$ ). Again, DR and score for each patient for classification as preeclamptic correlated with severity. Next, in the cellular RNA analysis, the univariate ROC analysis identified soluble Flt-1 and endoglin as the markers with the highest sensitivity. The best multivariable model was obtained by combining Flt-1, Endoglin, placenta growth factor (PIGF) and parity. The relative ROC curve yielded a sensitivity of 66% at a 10% 1-specificity rate with an area under the curve of 0.884 ( $p < 0.001$ ). In conclusion, a panel of cell-free or cellular mRNA is able to detect subjects who will develop preeclampsia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20 年度	2200000	660000	2860000
21 年度	1100000	330000	1430000
年度			
年度			
年度			
総 計	3300000	990000	4290000

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：癒着胎盤、母体血、RNA、妊娠高血圧症候群

1. 研究開始当初の背景

前置胎盤の約5%に癒着胎盤が合併する。組織学的に癒着胎盤と診断された症例の中では、

79%が楔入胎盤(placenta accreta)、14%が嵌入胎盤 (placenta increta)、7%が穿通胎盤 (placenta percreta) と報告されている。組

組織学的に楔入胎盤、嵌入胎盤、穿通胎盤と癒着の程度が重症化するにしたいがい、分娩時の出血量が多くなり、胎盤の癒着剥離が困難となるため緊急子宮摘出術の必要性が高まる。本邦の周産期統計によると母体死亡のうち、前置胎盤、癒着胎盤が原因となっている症例は約5%あり、その大部分は、術中の大量出血が原因となっている。このように、癒着胎盤は、産科領域において母体の生死にかかわるような大量出血の原因になるため、分娩前にその発症を予測することは産科医療にとって極めて重要と考える。

現在、その癒着胎盤の予測に用いられている方法は、既往歴の聴取、超音波／カラードプラ検査などである。既往歴の中で重要なのが、帝王切開の既往である。手術既往のない前置胎盤で、癒着胎盤の頻度は1~5%であるのに比し、帝王切開既往回数が1回、2回、3回、4回以上になると、14%、23%、35%、50%と順次、癒着胎盤合併率は増加すると報告されている。そのため、帝王切開既往患者が前置胎盤を合併した場合、癒着胎盤の存在を想定して分娩にあたるのが重要である。また、超音波／カラードプラ検査やMRI検査等が癒着胎盤の予測に有用であるとの報告がある。しかし、癒着胎盤に特徴的と言われる胎盤と子宮筋層の間のclear zoneの欠如やplacental lacunaeの所見を認めた場合の陽性的中率は、20-30%に留まり、画像診断のみで発症を予知するには限界がある。また、母体血中のalpha-fetoprotein (AFP)やCreatinine Kinase (CK)の蛋白質濃度が癒着胎盤で高値であると報告されているが、実際の診断感度は低く、現状で、前置癒着胎盤を確実に術前診断あるいは否定する方法は存在しない。そこで、癒着胎盤の可能性を客観的に事前に評価する新しい方法の開発が求められている。

近年、母体血漿中にcell-free RNAとして胎盤に由来するHLA-G遺伝子が循環していることが報告された。このcell-free RNAは、0.22 μmのフィルターで除去されるサイズのmicroparticle内に存在し、安定な状態で血漿中に存在し、胎盤機能変化の評価法として利用可能である。我々のグループは、最初に、hPLとhCG-βの遺伝子発現を血漿中で定量

し、妊娠経過に伴う変化及びそれらの血漿中蛋白濃度との相関を検討した。その結果、hPLは妊娠経過と共に漸増する傾向を、また、hCG-βは、妊娠10週頃にピークを形成し、以降漸減する傾向を認めた。さらに、両者ともそれぞれの血漿中の蛋白濃度と相関することを確認し、cell-free RNAが胎盤機能評価に利用可能であることを証明した。

このことを踏まえ、妊娠高血圧症候群において蛋白レベルで母体血中で増加し、また、その産生が胎盤であると報告されている

Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1)、tissue-type Plasminogen Activator (tPA)、CRH、Selectin P、Placenta-Specific 1 (Plac 1)、VEGF、VEGF receptor 1、Endoglinの遺伝子発現について母体血漿中RNAを用いて定量し、妊娠高血圧症候群での変化を検討した。その結果、妊娠高血圧症候群でこれら8種類の全ての遺伝子発現が高まっていることが分った。さらに、妊娠高血圧症候群の重症化に伴いそれぞれの発現量が増強し、HELLP症候群ではさらに全ての遺伝子が高発現であった。また、蛋白尿、高血圧などの個々の重症度との相関を検討したところ、それらの重症化に伴い、有意に全ての遺伝子発現量が増加することが分った。多変量解析の結果、これら遺伝子の中でPAI-1、tPAと蛋白尿の程度の間強い相関が確認され、PAI-1、tPAと妊娠高血圧症候群の発症に強い関連があると推察された。そこで、妊娠15-20週の臨床症状のない時期の372人の妊婦から血液を採取し、妊娠高血圧症候群を発症する以前の妊娠中期に既に遺伝子発現に変化がみられるかを検討した。その結果、その後妊娠高血圧症候群を発症する症例(n=62)でPAI-1、tPAは、それぞれ8.9倍、8.0倍と上昇していた。さらに、その他の全ての遺伝子も、この時期に既に有意に発現量が増加している事を確認した。このことは、これらの遺伝子が、妊娠高血圧症候群の病態形成に深く関与していることを示すものであり、これらのマーカーとなる遺伝子の組み合わせで、妊娠高血圧症候群の発症予知が可能と考えられた。

今回、この手法を癒着胎盤に応用し、癒着胎盤のハイリスク妊婦と考えられる既往帝

王切開や前置胎盤で帝王切開を行う症例を対象に、300例を目標に、手術前に超音波による評価を行った上で、採血を行い、結果的に癒着胎盤であった症例と癒着胎盤でなかった症例を比較することでその発症マーカーとなる遺伝子の抽出をGeneChipを用いて行い、抽出された遺伝子について多症例でその定量化を行う。遺伝子発現量は、超音波所見と共に、癒着胎盤の重症度、術中出血量などの臨床データと比較し、それらとの関係を明らかにすることで、その発症予知を試みる。

癒着胎盤を分娩前に識別することができれば、準備輸血量の確保や緊急時の人的な対応の準備を行うことが可能になり、術中・分娩中の不意の大量出血を防ぎ、母体死亡をも防ぐことが可能になる。さらに、このリスク評価は、産科医の負担の軽減にも繋がり、より安全な周産期管理の実現にも資すると考えられる。

近年、生殖補助医療の増加に伴い前置胎盤が増加していることや帝王切開率の上昇のため、前置胎盤に癒着胎盤を合併している症例は増加している。また、大量出血の可能性のある帝王切開を1次、2次分娩施設で行わなくなっている状況で、周産期センターや大学病院などの3次施設でこれらの分娩が急増し、施設の許容量を上回るという現状も報告されている。本研究は、そのような周産期医療が現在抱える問題の解決にも繋がると考える。

## 2. 研究の目的

癒着胎盤の予測に用いられている方法は、既往歴の聴取、超音波/カラードプラ検査などである。既往歴の中で重要なのが、帝王切開の既往である。手術既往のない前置胎盤で、癒着胎盤の頻度は1~5%であるのに比し、帝王切開既往回数が1回、2回、3回、4回以上になると、14%、23%、35%、50%と順次、癒着胎盤合併率は増加すると報告されている。そのため、帝王切開既往患者が前置胎盤を合併した場合、癒着胎盤の存在を想定して分娩にあたるのが重要である。また、超音波/カラードプラ検査やMRI検査等が癒着胎盤の予測に有用であるとの報告がある。しかし、癒着胎盤に特徴的と言われる胎盤と子

宮筋層の間のclear zoneの欠如やplacental lacunaeの所見を認めた場合の陽性的中率は、20-30%に留まり、画像診断のみで発症を予知するには限界がある。また、母体血中のalpha-fetoprotein (AFP) や Creatinine Kinase (CK)の蛋白質濃度が癒着胎盤で高値であると報告されているが、実際の診断感度は低く、現状で、前置癒着胎盤を確実に術前診断あるいは否定する方法は存在しない。そこで、癒着胎盤の可能性を客観的に事前に評価する新しい方法の開発を目的に、研究を行う。

## 3. 研究の方法

### A. 癒着胎盤

癒着胎盤のハイリスク妊婦と考えられる既往帝王切開や前置胎盤で帝王切開を行う症例を対象に、300例を目標に、手術前に超音波による評価を行った上で、採血を行い、結果的に癒着胎盤であった症例と癒着胎盤でなかった症例を比較することでその発症マーカーとなる遺伝子の抽出をGeneChipを用いて行い、抽出された遺伝子について多症例でその定量化を行う。遺伝子発現量は、超音波所見と共に、癒着胎盤の重症度、術中出血量などの臨床データと比較し、それらとの関係を明らかにすることで、その発症予知を試みる。

**目標症例数：**帝王切開などの手術既往のある前置胎盤400例で、癒着胎盤の発生率が5%として20例の癒着胎盤を見込む。

**対象：**研究は、昭和大学病院、昭和大学藤が丘病院、昭和大学横浜市北部病院で行う。3施設で年間3000例の分娩があり、前置胎盤、既往帝王切開で帝王切開を行う妊婦が年間60例程度と見込んでいる。検体収集は2年間を目安に行う。また、癒着胎盤症例20例を目標に検体採取を行う。

### 検討対象の条件：

- ①子宮手術既往があり、帝王切開を行う妊婦、
  - ②前置胎盤で帝王切開を行う妊婦。
  - ③その他、癒着胎盤の疑われる妊婦、
- の中で、倫理委員会の規定に基づいて文書によって同意が得られた妊婦を対象とする。

### 検討事項：

1. **超音波検査**：超音波検査では、① Clear Zone (胎盤と子宮筋層の間の low density な像) の欠如、② Placental Lacunae (胎盤内の low density の腔)、③ 胎盤の Sponge-like echo、④膀胱腔への子宮側からの隆起像、⑤胎盤付着位置、の5項目を確認する。超音波検査は原則的に妊娠 32 週以降に行い、それと同時に採血を行う。

2. **血液の保存**：妊娠 32 週以降に 10 mL の採血を行い、7 mL は EDTA 採血管に、残りは PAXgene Blood Tube (Quiagen) に採取する。EDTA 採血管で採血したサンプルは、3000rpm で遠沈し、上清を分取して再度遠沈し、血漿として 1 mL ずつマイクロチューブに分注して凍結保存する。PAXgene Blood Tube は、室温で 3 時間放置後、そのまま凍結保存する。

3. **癒着胎盤の胎盤組織の保存**：癒着胎盤症例で子宮摘出となった症例では、胎盤の子宮筋層への癒着部分と剥離できた部分を別々に採取し、凍結薄切標本の作製用に包埋し、凍結・保存する。

#### 4. 血液の分析

##### [1] Microarray :

癒着胎盤症例が 3 例でた時点で、癒着胎盤症例(n=3)及びその対照となる PAXgene サンプル(n=5)から mRNA を抽出し、個別に GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA)を用いて、50400 種類の遺伝子発現を網羅的に解析する。癒着胎盤の 3 例は、症例毎に GeneChip 解析する。また、コントロールは妊娠週数を合わせた上で 5 例から抽出した RNA を等量ずつ混和し、一枚のアレイで分析する。その上で、癒着胎盤で共通して発現増強する遺伝子を専用の解析ソフトを用いて抽出する。

##### [2] Real-time PCR :

GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 での解析によって抽出された遺伝子について、PAXgene Blood RNA tube に採血したサンプルを用い、多数例で real-time PCR 法でその遺伝子発現量を定量化する。その結果は、臨床的な診断 (placenta actrta, placenta increta, placenta percreta) 及び術中出血量

などと共に統計学的な処理を行い、それらの重症度と遺伝子発現の関係を統計学的に検討する。

##### [3] 発現亢進している遺伝子の発現局在 :

癒着胎盤であった症例においては、子宮の標本 (癒着部分) を用い、発現亢進している遺伝子の胎盤内での発現の局在を検討するために、凍結薄切標本を術直後に作成する。分析は、凍結薄切標本をトルイジンブルーで染色し、子宮筋層内に侵入した絨毛組織を Laser Microdissection を用いて回収する。正常の絨毛部分も採取し、両者の遺伝子発現の違いを Macroarray で解析する。この Macroarray は 1024 種類の遺伝子発現を評価するものである。このアレイで抽出された遺伝子と母体血細胞成分由来 RNA から抽出された遺伝子とを比較し、絨毛で起こる変化を鋭敏に反映する母体血マーカー遺伝子の再抽出を行う。その上で、抽出された標的遺伝子は、多数例の組織で解析し、絨毛の侵入に関与する遺伝子の同定を行うと共に、この遺伝子の発現を母体血漿中の cell-free RNA でも確認する。

##### [4] 母体血漿中 cell-free RNA・細胞成分由来 RNA の分析 :

母体血漿中 cell-free RNA および細胞成分由来の RNA について、[3]で抽出された遺伝子をマーカーに多数例でその発現量を解析し、臨床的な診断 (placenta actrta, placenta increta, placenta percreta) 及び術中出血量などと共に統計学的な処理を行い、それらの重症度と遺伝子発現の関係を統計学的に検討する。

#### 具体的な工夫

母体血中に絨毛細胞に由来する遺伝子が循環しており、それを用いて胎盤の異常である癒着胎盤を診断予知しようという試みである。母体血中で高発現の遺伝子と絨毛侵入で高発現の遺伝子を比較してマーカー遺伝子を抽出することで、癒着胎盤に特異的で感度の高い予知マーカーが確立できると考える。

#### B. 妊娠高血圧症候群

倫理委員会の承認を得て、PE を発症した妊

婦(n=43)とコントロール妊婦(n=41)から採血した。PE患者血中で蛋白濃度が増加すると報告されている VEGF, VEGFR1, endoglin, PLAC 1, selectin P, PAI-1, tPA, CRH の遺伝子を標的に、RT-PCR 法で発現量を測定した。さらに、妊娠中期の臨床症状がない時期の血液を用い(n=372)、その後 PE を発症した症例としなかった症例で、これらの発現量を比較し、発症予知の可能性を検討した。また、同時に PAXgene RNA tube で採血した cellular RNA についても同様に検討を行った。

#### 4. 研究成果

母体血漿中 RNA や細胞成分 RNA を用いて hPL, hCG の遺伝子発現を定量すると、hPL 遺伝子は、妊娠経過に伴い漸増する。母体血漿中 RNA の半減期は 32 分で、分娩後、24 時間で検出されなくなる。細胞成分 RNA の半減期は 200 分で血漿中 RNA に比較して長く、分娩後 24 時間でも検出されつづける。しかし、これらの遺伝子発現は血漿中のそれぞれの血中蛋白濃度と相関しており、母体血漿中 RNA・細胞成分 RNA を用いて胎盤の機能的な変化がモニターできると考えられる。しかしながら、癒着胎盤については、妊娠初期に検体採取した症例に癒着胎盤は発生しておらず、至適マーカーの同定には至らなかった。癒着胎盤については、発症率が極端に低いが、分娩時には大量出血を惹き起こし、母体死亡の原因にもなる重要な疾患である。今後も根気強く検体採取を継続し、その予知マーカーの開発につなげていきたい。

そこで、妊娠高血圧症候群(PIH)を対象を拡大し研究を継続した。まず、母体血漿中 cell-free RNA について PIH を発症した妊婦(n=43)とコントロール妊婦(n=41)の血漿を分離し、PIH 患者血中で蛋白濃度が増加することが報告されている VEGF, VEGFR1, endoglin など 8 種類の遺伝子を標的に、RT-PCR 法で発現量を測定した。その結果、PIH 患者血漿中で上記 8 種類の遺伝子発現量は、全て有意に増加し(p<0.001)、その発現量は、分娩後に急減した。さらに、各発現は、収縮・拡張期血圧、蛋白尿の重症度と有意に相関した。

次に、妊娠中期の臨床症状がない時期に 682 例から採血し、その後に PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例(n=310)を 1:5 マッチで無作為に抽出し、母体血漿中 RNA と細胞成分 RNA を用いて、血管増殖関連因子や抗酸化ストレス因子などの遺伝子発現量を比較し、発症予知の可能性を検討した。その結果、CRH を除く 7 遺伝子の発現量が妊娠中期に既に有意に高値を示していた。ROC カーブを用いた発症予知の検討で、VEGFR1、次いで Endoglin が最も PIH の予知率が高く、7 種類を組み合わせで予知率が更に高まり、5%の偽陽性率で、PIH の 84% が予知できることが分かった。この結果は、母体血漿中遺伝子を定量することで、胎盤の機能的な変化を無侵襲に評価できることを証明した。

次に、母体血細胞成分中 RNA の解析を行った。まず、PIH を発症した妊婦(n=24: 重症 n=16, HELLP 症候群 n=6)とコントロール妊婦(n=24)を対象に、PAXgene blood tubes に採血し、その細胞成分の RNA から、抗酸化作用を有する heme oxygenase (HO)-1、HO-2、superoxide dismutase (SOD)、catalase (CAT)、glutathione peroxidase (GPx)の遺伝子、及び VEGF、PlGF、FLT-1、Endoglin、TGF- $\beta$ 1 などの血管増殖因子関連遺伝子について、RT-PCR 法で遺伝子発現量を測定し、臨床症状と比較した。その結果、PIH 発症群では、コントロール群に比較して、出生体重が有意に低かったが(P=0.03)、母体年齢、母体 BMI、採血週数などに差はなかった。測定した抗酸化因子である全ての遺伝子発現が PIH 患者血中で有意な低値を示した(p<0.05)。HO-1、HO-2 発現は、PIH の臨床症状の重症化に伴い明らかに発現量が低下した。採血時の収縮期血圧と HO-1、HO-2 発現量、蛋白尿量と HO-1、HO-2、CAT 発現量は有意な負の相関を示した。同様に、VEGF、PlGF の遺伝子発現は低下、FLT-1、endoglin、TGF- $\beta$ 1 の遺伝子発現は有意に増加した。そこで、妊娠 15-20 週で臨床症状のない妊婦から採血したサンプルを用い、cell-free RNA と同じ対象で細胞成分中の RNA 発現による PIH の発症予知の可能性について検討した。その結果、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、PIGF と HO-1 は低値を示した。TGF-β1、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、PIGF 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。このように母体血中を循環する cell-free RNA 及び cellular RNA とともに胎盤の機能的な変化を鋭敏に反映し、胎盤の機能変化をモニターするツールとして有用ではないかと考えられた。

#### 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 5 件)

Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors

Yuditiya Purwosunu, Akihiko Sekizawa, Antonio Farina, Noroyono Wibowo, Keiko Koide, Shiho Okazaki, Masamitsu Nakamura, Takashi Okai  
American Journal of Obstetrics and Gynecology [198\(1\)](#), 2008, Pages 124.e1-124.e7

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.

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.

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.

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.

[学会発表] (計 8 件)

第 60 日本産科婦人科学会学術集会 横浜 2008.4.13.

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

15<sup>th</sup> Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 2008.5.20.

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

15<sup>th</sup> Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 2008.5.24

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

第 12 回 胎児遺伝子診断研究会 2009.2.14. 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

第 12 回 胎児遺伝子診断研究会 2009.2.14. 兵庫県

Placental protein 13 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

昭和大学共同研究発表会 東京 2009.3

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

第 61 日本産科婦人科学会学術集会 京都 2009.4.5.

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

第 61 日本産科婦人科学会学術集会 京都 2009.4.4.

Placental 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

〔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 0 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：

吉村(岡崎)志帆

(Shiho Okazaki-Yoshimura)

昭和大学医学部産婦人科学教室

・普通研究生

研究者番号：50384441

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

関沢明彦(Akihiko Sekizawa)

昭和大学医学部産婦人科学教室・准教授

研究者番号：10245839