

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592406

研究課題名(和文)母体血漿中胎児・胎盤特異的mRNA/miRNAの同定と臨床応用に関する研究

研究課題名(英文)Identification of cell-free placental mRNAs/microRNAs and their clinical significance

研究代表者

三浦 清徳(MIURA, KIYONORI)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：00363490

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：1)胎盤特異的miRNAとして19q13.42領域のmiRNAが同定された。2)妊娠初期の胎盤特異的miRNAは妊娠後期にかけて発現量が2倍以上に上昇していた。3)-1.一絨毛膜二羊膜双胎において、胎盤特異的mRNA定量は、のちのTTTS発症の有無を推定するマーカーとなり得た。3)-2.胎盤特異的miRNA流入量はpreeclampsiaと関連していた。3)-3.胎盤特異的miRNA発現量は、胎児発育と関連していた。3)-4.胎盤特異的miRNA定量化は、絨毛性疾患の再発および治療効果の判定に有効であった。4)母体血漿中胎盤特異的miRNAs流入量は胎盤重量(胎盤因子)と関連していた。

研究成果の概要(英文)：1)Placenta-specific miRNA located on 19q13.42 in maternal plasma were identified. 2) Expression levels of placenta-specific miRNAs during 3rd trimester were twice or more than those during first trimester. 3)-1. In cases of monochorionic diamniotic twins, the measurement of cell-free placenta-specific miRNAs may be predictive markers for twin to twin transfusion syndrome (TTTS). 3)-2. Circulating levels of placenta-specific miRNAs was associated with the status of preeclampsia. 3)-3. Circulating levels of placenta-specific miRNAs was associated with fetal growth. 3)-4. The plasma CHM-miRNAs could be an additional follow-up marker for malignant changes of CHM. 4) The measurement of cell-free pregnancy-associated placenta-specific miRNAs levels in maternal plasma may reflect the pregnancy status related to placenta volume.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：胎盤機能 RNA 母体血

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠・分娩管理において胎児・胎盤機能の正確な評価を可能にすることは、周産期医療レベルの向上につながり、社会的にも多大な恩恵をもたらす。しかし、胎児心拍数図、超音波検査および妊娠中に産生されるホルモン(E3およびhuman placental lactogen:hPL)測定などの現在の検査方法ではその推定に限界があり、正確な胎児-胎盤系機能検査法の開発が望まれる。

母体血漿中に流入する胎児・胎盤由来トランスクリプトーム(cell-free placental mRNA/microRNA: cfp-mRNA/miRNA)は、母体血を通じて得られる胎児・胎盤の情報である。私どもは、母体血中の胎盤由来 mRNA/miRNAを同定し、その臨床的意義を明らかにしてきた。平成20年4月には、cfp-mRNAを網羅的に同定し、重症の高血圧を呈するpre-eclampsiaと関連する流入パターンを見出し、優先権主張出願を行った(特願2008-10339)。平成21-22年度採択課題(若手研究(B))では、妊娠中期から末期における胎児・胎盤特異的 mRNA/miRNAを同定し、cfp-mRNA/miRNAは妊娠中の病態を反映する分子マーカーであることを報告した(Prenatal Diagnosis 2010, Clinical Chemistry 2010)。

### 2. 研究の目的

本研究では、cfp-mRNA/miRNAの総合評価法を確立し、胎児胎盤機能検査や産科疾患の発症リスク推定への臨床応用の可能性を探る。目的達成のための期間内の具体的な研究項目を3つ挙げる。

- 1) 胎児・胎盤特異的 miRNA を網羅的に同定する。
- 2) 妊娠経過に伴う胎盤特異的 miRNA プロファイリングと発現量の変化を同定する。
- 3) 産科疾患で有意な変化を示す cfp-mRNA あるいは cfp-miRNA を同定し、トランスクリプトームからみた産科疾患の病態を明らかにする。
- 4) 母体血漿中 cfp-miRNA 流入量へ及ぼす因子を同定する。

### 3. 研究の方法

1) cfp-miRNA を網羅的に同定する：  
母体血、臍帯動脈血、新生児血、および胎盤組織を一組とした。それぞれの検体について次世代高速シーケンス法による網羅的解析を行い検体間の発現レベルを比較検討した。

2) 妊娠経過に伴う cfp-miRNA プロファイリングと発現量の変化を同定する：  
次世代シーケンス解析による妊娠初期と妊娠後期における胎盤特異的 miRNA 発現量を比較した。

3) 産科疾患で有意な変化を示す cfp-mRNA あるいは cfp-miRNA を同定し、トランスクリプトームからみた産科疾患の病態を明らかに

する：

3)-1.cfp-mRNAs 流入量と双胎間輸血症候群(TTTS)との関連を解析する。

3)-2.cfp-miRNAs 流入量と妊娠高血圧症腎症(preeclampsia)との関連を解析する。

3)-3.cfp-miRNAs 流入量と胎児発育不全(FGR)との関連を解析する。

3)-4.cfp-miRNAs 流入量と全胞状奇胎(complete hydatidiform mole:CHM)との関連を解析する。

4) 母体血漿中 cfp-miRNA 流入量へ及ぼす因子の同定：

cfp-miRNAs 流入量と胎盤重量(胎盤因子)、母体 BMI(母体因子)あるいは出生体重(胎児因子)との関連について解析する。

### 4. 研究成果

#### 1) 胎児・胎盤特異的 miRNA を網羅的に同定する：

胎盤特異的 miRNA として has-518b を含む 19q13.42 領域の miRNA が同定され、一方、胎児特異的 miRNA として has-miR-496 を含む 14q32 領域(14q32.31 もしくは 14q32.2)の miRNA が同定された。

#### 2) 妊娠経過に伴う胎盤特異的 miRNA プロファイリングと発現量の変化：

妊娠初期の胎盤特異的 miRNA は全て 19q13.42 領域(C19MC)に存在していた。発現プロファイリングと比較すると、妊娠初期と末期の胎盤特異的 miRNA は上位10個のうち9個は一致しており、いずれの胎盤特異的 miRNA も妊娠初期から末期にかけて発現量が2倍以上に上昇していた(最小値-最大値: 2.05倍-7.26倍)。

#### 3) 産科疾患における胎児・胎盤特異的 miRNA 発現パターンの同定：

##### 3)-1.cfp-mRNAs 流入量と双胎間輸血症候群(TTTS)との関連：

50 個の胎盤特異的 mRNA のうち 9 個(hPL, PSG2, PSG3, Syncytin, Syncytin 2, RAI14, ADAM12, CGA, および CGB)について検討した。いずれの mRNA についても、のちに TTTS を発症した群は、TTTS を発症しなかった群と比較して、母体血漿中 cfp-mRNA 量は有意に変化していた( $p < 0.05$ )。hPL 単独マーカーの TTTS 検出率と比較して、2 個の胎盤特異的 mRNA マーカーを組み合わせることで、有意に TTTS 検出率が上昇した(AUCs of hPL/PSG2: 0.8717; hPL/PSG3: 0.8449; hPL/ADAM12: 0.8396)。一絨毛膜二羊膜双胎において、母体血漿中 cfp-mRNA 定量は、のちの TTTS 発症の有無を推定するマーカーとなり得ることが示唆された(文献番号 15: Prenatal Diagnosis, 2014)。本研究の成果は、“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”として特許取得された(特許第5487555号, 平成26年3月7日)。

##### 3)-2.cfp-miRNAs 流入量と妊娠高血圧症腎症(preeclampsia)との関連：

19q13.42 領域および 14q32 領域について、クラスター領域の 3' 側および 5' 側より miRNAs を選択し、19q13.42 領域は miR-515-3p および miR-519b-3p、14q32 領域は miR-433 および

has-miR-323について、妊娠後期の正常妊婦および妊娠高血圧症候群(PIH)における母体血漿中の流入検討量をした。PIHにおけるmiR-515-3pおよびmiR-519b-3pの流入量は、それぞれ3957.7+/-613.5 copies/ $\mu$ Lおよび937.9+/-84.5 copies/ $\mu$ Lであり、正常妊婦のそれは1955.2+/-287.3 copies/ $\mu$ Lおよび533.6+/-70.4 copies/ $\mu$ Lであった(P=0.0274および0.0019, Mann-WhitneyのU検定)。一方、preeclampsiaにおけるhas-miR-433およびmiR-323の流入量は、それぞれ626.3+/-49.2 copies/ $\mu$ Lおよび487.0+/-84.5 copies/ $\mu$ Lであり、正常妊婦のそれは958.4+/-131.01 copies/ $\mu$ Lおよび972.5+/-106.8 copies/ $\mu$ Lであった(P=0.0411および0.0014)。正常妊婦と比較して、PIH妊婦の血漿中に流入する14q32領域の胎児特異的miRNA流入量は低下し、19q13.42領域の胎盤特異的miRNA流入量は上昇していた(ISPD 2012: Oral presentation, Miami, USA)。

### 3)-3.cfp-miRNAs 流入量と胎児発育不全(FGR)との関連:

FGR45例と正常妊娠50例の胎盤よりRNAを採取し、100ng/ $\mu$ lに調整した。TaqMan micro RNA assayを用いたrealtime PCR法により、IUGRと正常妊娠の胎盤における胎盤特異的miRNAの発現を比較検討した。胎盤での発現量が高いmiR-518b、miR-1323、miR-519dおよびmiR526bの発現レベルは、IUGRの胎盤組織において正常妊娠に比し有意に低下していた(Mann-Whitney U-test, それぞれp<0.001, p<0.001, p<0.001およびp=0.003)。胎盤特異的miRNAが胎児発育に関連していることが確認された(文献番号 8: Prenatal Diagnosis, 2013)。

### 3)-4.cfp-miRNAs 流入量と全胎状奇胎(complete hydatidiform mole:CHM)との関連:

まず、母体血漿中CHM-miRNAsとして、miR-520b、hsa-miR-520fおよびhsa-miR-520c-3pを同定した(文献番号 12: Clinical Chemistry, 2013)。そして、それらの定量化が、2例のgestational trophoblastic neoplasiaの再発および治療効果の判定に有効であったことを報告した(文献番号 20: Placenta, in press)。

### 4)母体血漿中 cfp-miRNA 流入量へ及ぼす因子の同定:

62例の正常妊婦において、母体血漿中cell-free pregnancy-associated placenta-specific miRNAs(miR-515-3p, miR-517a, miR-517cおよびmiR-518b)流入量を定量した。いずれの流入量も胎盤重量(胎盤因子)と関連していたが(p<0.01)。母体BMI(母体因子)あるいは出生体重(胎児因子)との関連は認められなかった(p>0.05)したがって、母体血漿中 cell-free pregnancy-associated placenta-specific miRNAs定量化は、胎盤の大きさを反映するマーカーであると考えられた(文献番号 21: Placenta, in press)。

## 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41件)

1. Miura K, Higashijima A, Shimada T, Miura S, Yamasaki K, Abe S, Jo O, Kinoshita A, Yoshida A, Yoshimura S, Niikawa N, Yoshiura K, and Masuzaki H. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. *Journal of Human Genetics*. 2011;56:296-299.
2. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, and Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *Journal of Human Genetics*. 2011;56:313-315.
3. Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Ikemoto R, Miura S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37:1666-1670.
4. Masuzaki M, Yoshida A, Miura K, Masuzaki H. Ultrasound Prediction of Amniotic Fluid Volume. *ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA* 2012; 57: 41-44.
5. Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura KI. Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations. *Gene* 2013; 512: 267-274.
6. Yamasaki K, Miura K, Abe K, Masuzaki H. Aggressive ovarian plasmacytoma resistant to radiation and chemotherapy. *ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA* 2013; 58:9-12.
7. Yoshida A, Murakami Y, Masuzaki M, Miura K, Masuzaki H. A case of chorioangioma with polyhydramnios. *ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA* 2013; 58:29-31.
8. Higashijima A, Miura K, Mishima H, Kinoshita A, Jo O, Abe S, Hasegawa Y, Miura S, Yamasaki K, Yoshida A, Yoshiura KI, and Masuzaki H. Characterization of placenta-specific microRNAs in fetal growth restriction pregnancy. *Prenatal Diagnosis* 2013; 33:214-222.
9. Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H,

- Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasaki K, Yoshida A, Yoshiura KI, and Masuzaki H. Copy number variation of the antimicrobial-gene, *defensin beta 4*, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet.* 2013; 58:250-253.
10. Yoneda N, Shiozaki A, **Miura K**, Yonezawa R, Takemura K, Yoneda S, Masuzaki H, Saito S. A triploid partial mole placenta from paternal isodisomy with a diploid fetus derived from one sperm and one oocyte may have caused angiogenic imbalance leading to preeclampsia-like symptoms at 19 weeks of gestation. *Placenta* 2013; 34: 631-634.
  11. Al-Khan A, Bulmer JN, Chantraine F, Chen CP, Chen Q, Collins S, Cotecchini T, Fitzgerald JS, He M, Holland O, Hung TH, Illsley NP, Ino K, Iwaki T, Kanayama N, Kaneki E, Katabuchi H, Kobayashi Y, Kondo A, Masuzaki H, Matjila M, **Miura K**, Mori A, Murthi P, Nagahashi K, Nie G, Ohba T, Sood R, Sugimura M, Takizawa T, Usui H, Velicky P, Lash GE. IFPA Meeting 2012 Workshop Report III: Trophoblast deportation, gestational trophoblastic disease, placental insufficiency and fetal growth restriction, trophoblast over-invasion and accreta-related pathologies, placental thrombosis and fibrinolysis. *Placenta.* 2013: S0143-4004 (12) 453-455.
  12. Hasegawa Y, **Miura K**, Furuya K, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-associated MicroRNAs in Plasma. *Clinical Chemistry* 2013;59:1410-1412.
  13. Hamaguchi D, **Miura K**, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura K, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol.* 2013;85:2093-2100.
  14. Minekawa-Mehandjiev R, Masuda K, Yamamoto K, **Miura K**, Nakayama M, Murata Y. Placental mesenchymal dysplasia differentially diagnosed from molar pregnancy by 3-D inversion mode rendering: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40:284-287.
  15. **Miura K**, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Yamasaki K, Abe S, Hasegawa Y, Kaneuchi M, Yoshida A, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Predominantly placenta-expressed mRNAs in maternal plasma as predictive markers for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2014;34:345-349.
  16. Tsukamoto O, **Miura K**, Mishima H, Abe S, Kaneuchi M, Higashijima A, Miura S, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Endometrioid Endometrial Carcinoma-associated microRNAs in Tissue and Plasma. *Gynecologic Oncology* 2014;132:715-21.
  17. **Miura K**, Mishima H, Kinoshita A, Hayashida C, Abe S, Tokunaga K, Masuzaki H, Yoshiura KI. Genome-wide Association Study of HPV Associated Cervical Cancer in Japanese Women. *Journal of Medical Virology* 2014;86:1153-8.
  18. Minakami H, Maeda T, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Itakura A, Itoh H, Iwashita T, Kanagawa T, Kanai M, Kasuga Y, Kawabata M, Kobayashi K, Kotani T, Kudo Y, Makino Y, Matsubara S, Matsuda H, **Miura K**, Murakoshi T, Murotsuki J, Ohkuchi A, Ohno Y, Ohshiba Y, Satoh S, Sekizawa A, Sugiura M, Suzuki S, Takahashi T, Tsukahara Y, Unno N, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2014 edition. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* (in press).
  19. Abe S, **Miura K**, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Yoshida A, Kaneuchi M, Yoshiura KI and Masuzaki H. Single human papillomavirus 16 or 52 infection and later cytological findings in Japanese women with NILM or ASC-US. *Journal of Human Genetics* (in press).
  20. **Miura K**, Hasegawa Y, Abe S, Higashijima A, Miura S, Mishima H, Kinoshita A, Kaneuchi M, Yoshiura KI, Masuzaki H. Clinical Applications of Analysis of Plasma Circulating Complete Hydatidiform Mole Pregnancy-Associated miRNAs in Persistent Gestational Trophoblastic Disease. *Placenta.* (in press).
  21. **Miura K**, Morisaki S, Abe S, Higashijima A, Hasegawa Y, Miura S, Tateishi S, Mishima H, Yoshiura KI, Masuzaki H. Circulating levels of maternal plasma cell-free pregnancy-associated

- placenta-specific microRNAs are associated with placental weight. Placenta. (in press).
22. **三浦清徳**、増崎英明：癒着胎盤の早期診断：母体血からの情報 周産期医学 41 巻 4 号 487-491, 2011
  23. **三浦清徳**、増崎英明：生殖医療による妊娠にみられる遺伝的課題 日本遺伝カウンセリング学会誌 33(1):37-39,2012
  24. **三浦清徳**、増崎英明：胎児形態異常(胎児奇形)と遺伝カウンセリング 産婦人科の実際 60(9):1293-1298,2011
  25. 淵直樹、**三浦清徳**、増崎英明：18トリソミー ペリネイタルケア 30(11):956-959,2011
  26. **三浦清徳**、増崎英明：HTLV-1 臨床婦人科産科 65(8):1029-1037,2011
  27. **三浦清徳**、増崎英明：生殖医療による妊娠にみられる遺伝的課題 日本遺伝カウンセリング学会誌 33(1):37-39,2012
  28. 築山尚史、**三浦清徳**、増崎英明：HTLV-1 臨床婦人科産科 66(5):182-189, 2012
  29. **三浦清徳**：胎児・胎盤機能の分子評価法の確立とその臨床的意義に関する研究 産科と婦人科 79(7):907-909, 2012
  30. **三浦清徳**、増崎英明：hCGの種類と測定法の問題点 臨床婦人科産科 66(7):654-662, 2012
  31. 大坪善数、阿部修平、野々下晃子、**三浦清徳**、布施正樹、村上誠：胎児ストレスマーカーとしての臍帯血ナトリウム利尿ペプチドホルモンの有用性の検討 周産期医学 42(7):935-939,2012
  32. 阿部修平、**三浦清徳**、増崎英明：幸帽児分娩 ペリネイタルケア 31(1):10-13,2012
  33. 濱口大輔、宮崎恭子、**三浦清徳**、増崎英明：脳腫瘍合併妊娠 ペリネイタルケア 31(10):,2012
  34. **三浦清徳**、増崎英明：出生前診断の対象疾患 臨床婦人科産科 66(12):1054-1062, 2012
  35. **三浦清徳**、築山尚史、増崎英明：HTLV-1 臨床婦人科産科 67 巻 1 号 152-162, 2013
  36. **三浦清徳**、増崎英明：胎児超音波検査を用いた出生前診断の現状と今後の方向性 日本遺伝カウンセリング学会誌第 34 巻 1 号 5-10、2013
  37. **三浦清徳**、増崎英明：母体血による胎児 DNA 診断 産科と婦人科 80 巻 9 号 1206-1215, 2013
  38. **三浦清徳**、増崎英明：絨毛由来 cell-free DNA/RNA 産婦人科の実際 62 巻 8 号 1047-1055, 2013
  39. **三浦清徳**、増崎英明：胎児徐脈性不整脈 ペリネイタルケア 画像で見る産

科学 32 巻 10 号:2-5,2013.

40. **三浦清徳**、増崎英明：胎児染色体異常の母体血による出生前診断 九州連合産科婦人科学会誌 64 巻:23-29, 2013 .
41. **三浦清徳**、増崎英明：母体血を用いた胎児診断 日本産婦人科・新生児血液学会誌 23 巻 2 号:9-18, 2014.

〔学会発表〕(計 20 件)

1. **三浦清徳**: cell-free fetal DNA/RNA の臨床応用. ブロック別出生前診断研究会 (2011 年 6 月 17 日, 京都大学百周年時計台記念館, 京都)
  2. **三浦清徳**、増崎英明: シンポジウム: 生殖医療による妊娠にみられる遺伝的課題 遺伝医学合同学術集会 2011 (2011 年 6 月 17 日, 京都大学百周年時計台記念館, 京都)
  3. **三浦清徳**、山崎健太郎、平木宏一、増崎英明: 全胎状奇胎特異的 microRNA の同定とその臨床応用に関する検討 第 50 回日本婦人科腫瘍学会 (2011.7.22-24、札幌コンベンションセンター、札幌)
  4. **三浦清徳**、長谷川ゆり、東島 愛、城 大空、阿部修平、三浦生子、山崎健太郎、吉田敦、吉村秀一郎、吉浦孝一郎、増崎英明: 全胎状奇胎特異的 microRNA の網羅的解析 第 63 回日本産科婦人科学会 (2011.8.29-3、大阪国際会議場、大阪)
  5. **三浦清徳**、倉林 工、佐々木健作、石黒竜也、阿部修平、吉浦孝一郎、増崎英明: 成熟卵から発生していた fetiform teratoma の一例
- 第 56 回日本生殖医学会 (2011.12.8-9、パシフィコ横浜、横浜)**
6. **三浦清徳**、倉林 工、石黒竜也、阿部修平、東島 愛、城 大空、平木宏一、吉田敦、吉村秀一郎、吉浦孝一郎、増崎英明: 第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演会 (神戸)
  7. **Kiyonori Miura**, Ai Higashijima, Shoko Miura, Kentaro Yamasaki, Ozora Jo, Shuhei Abe, Yuri Hasegawa, Koh-ichiro Yoshiura and Hideaki Masuzaki Identification of Pregnancy-Associated microRNAs in Maternal Plasma. The 16th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy (2012.6.3-6, Miami, Florida, USA).
  8. **三浦清徳**、増崎英明: 胎児超音波検査を用いた出生前診断の現状と今後の方向性 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会 (2012.6.8-10、長野)
  9. **三浦清徳**、増崎英明: 母体血を用いた胎児診断 第 22 回日本産婦人科・新生児血液学会 (2012.6.29-30、三重)
  10. **Kiyonori Miura** and Hideaki Masuzaki. Identification of pregnancy-associated microRNAs and their circulating levels in plasma from normal pregnant women and pre-eclamptic women. International Federation of Placenta

Associations Meetings 2012.  
 (2012.9.18-21, Hiroshima, Japan).  
 11. **三浦清徳**、増崎英明:母体血中の DNA/RNA を用いた診断・検査の産科診療への応用  
 第 57 回日本人類遺伝学会 (2012.10.24-27, 東京)  
 12. **三浦清徳**、増崎英明:母体血中 DNA を用いた胎児診断  
 第 57 回日本生殖医学会 (2012.11.8-10, 長崎)  
 13. **三浦清徳**、東島愛、長谷川ゆり、阿部修平、築山尚史、三浦生子、山崎健太郎、吉田敦、増崎英明:胎盤特異的 mRNA に関連すると推定される microRNA の網羅的解析  
 第 65 回日本産婦人科学会学術講演会 (2013.5.10-12, 口イトン札幌、札幌)  
 14. **三浦清徳**、増崎英明:胎児染色体異常の母体血による出生前診断  
 第 70 回九州連合産科婦人科学会 (2013.6.8-9, 熊本市国際交流会館・ホテル日航熊本、熊本)  
 15. **三浦清徳**、築山尚史、森内浩幸、増崎英明:長崎県における出生年代別にみた妊婦 HTLV-1 キャリアの比較検討  
 第 49 回日本周産期新生児医学会 (2013.7-14-16, パシフィコ横浜、横浜)  
 16. **三浦清徳**、河野通晴、淵直樹、東島愛、平木宏一、増崎英明:子宮頸部すりガラス細胞癌の一例  
 第 54 回日本婦人科腫瘍学会 (2013.7.19-21, ホテルグランパシフィック LE DAIBA, 東京)  
 17. **三浦清徳**、築山尚史、猪口直子、佐々木大介、上平憲、柳原克紀、森内浩幸、吉浦孝一郎、増崎英明:HTLV-1 キャリア妊婦から出生した児における臍帯血中の HTLV-1 抗体価およびプロウイルス量に関する検討  
 第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム (2013.8.23-25, 東京大学医科学研究所講堂、東京)  
 18. **三浦清徳**、阿部修平、河野道晴、中山大介、北島道夫、増崎英明:腹腔鏡下手術で摘出した fetiform teratoma の一例  
 日本婦人科内視鏡学会 (2013.9.5-7, ウィンクあいち、名古屋)  
 19. **Kiyonori Miura**, Shuhei Abe, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Shoko Miura, Koh-ichiro Yoshiura, and Hideaki Masuzaki. Copy number variation of the antimicrobial-gene, *defensin beta 4*, is associated with susceptibility to cervical cancer.  
 63th Annual meeting of American Society of Human Genetics. (Boston, USA, 2013, Oct 22-26).  
 20. **三浦清徳**、谷口憲、河野通晴、松本亜由美、増崎英明:急性虫垂炎と右卵管膨大部妊娠を併発していた急性腹症の 1 例  
 日本内視鏡外科学会 (2013.11.28-30, 福岡国際会議場、福岡市)

〔図書〕(計 1 件)

1. **三浦清徳**、増崎英明:肥満患者の術野の確保法 日本産婦人科・新生児血液学会誌 OGS Now No.17 知っておくと役立つ腔の展開法、鉤の使い方と術後機能温存法 PP16-21, 2014

〔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 1 件)

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  
 発明者: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:国立大学法人 長崎大学  
 種類:特許取得  
 番号:特許第 5487555 号  
 取得年月日:2014 年 3 月 7 日  
 国内外の別:国内

〔その他〕  
 ホームページ等  
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/gynecology/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
 三浦 清徳 (MIURA KIYONORI)  
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授  
 研究者番号:00363490

(2) 研究分担者  
 なし( )

研究者番号:

(3) 連携研究者  
 なし( )

研究者番号: