

体外受精による妊娠で二卵性一絨毛膜双胎（MCDZ双胎）と診断し 妊娠管理を行った一症例

松井 風香・品川 征大・鷹巣 剛・矢壁 和之・田邊 学
丸山 祥子・森岡 均・嶋村 勝典

山口県済生会下関総合病院 産婦人科

Monochorionic dizygotic-twins after *in vitro* fertilization: A case report

Fuka Matsui・Masahiro Shinagawa・Go Takasu・Kazuyuki Yakabe・Manabu Tanabe
Shoko Maruyama・Hitoshi Morioka・Katsunori Shimamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

卵性診断と膜性診断の大原則として、「二卵性双胎は必ず二絨毛膜双胎であり、一絨毛膜双胎は例外なく一卵性である」と言われていたが、近年、二卵性の一絨毛膜双胎（Monochorionic Dizygotic-twins: MCDZ双胎）の報告が散見され、その多くが生殖補助医療による妊娠例から報告されている。MCDZ双胎では両児間の吻合血管が存在するため一絨毛膜二羊膜双胎と同様に慎重な妊娠管理が必要であり、さらに血液キメラの危険性を伴っているため、妊娠初期に超音波検査で正確な膜性診断をすることが重要である。今回、体外受精-胚移植後の妊娠中にMCDZ双胎と診断し管理した症例を経験した。

症例は36歳初産婦。前医で体外受精-凍結融解胚移植（胚盤胞2個移植）により妊娠成立し、妊娠8週時の超音波検査で一絨毛膜二羊膜双胎と診断された。妊娠12週時に妊娠管理目的で当科に紹介受診され、妊娠16週以降は毎週超音波検査を施行した。妊娠20週時の超音波検査で両児の性別が異なる所見を認め二絨毛膜二羊膜双胎の可能性も疑ったが、前医と当科初診時の超音波検査画像の再考、さらに胎児間隔壁が薄く隔壁移行部がTサインであることを再確認しMCDZ双胎と判断した。妊娠30週時より両児間の推定体重差が生じ妊娠32週時に一絨毛膜双胎の一児発育不全Type Iの診断に至ったが、その後は両児の発育を認め血流異常は認めなかった。妊娠37週0日に一児横位のため選択的帝王切開術を施行した。出生児は第1子：1,841g女児、第2子：2,109g男児で共に外表奇形は認めなかった。分娩後の胎盤検索で吻合血管の存在を確認し、胎盤病理検査でMCDZ双胎の確定診断に至った。両親に血液キメラなど問題が生じる可能性を説明し、児の染色体検査を提案したが検査は希望されなかった。現在両児とも1歳児検診までは特に異常は認めていない。

Several reports have shown that monochorionic dizygotic (MCDZ) twins are associated with assisted reproductive technology. Herein, we report a 36-year-old case of MCDZ-twin pregnancy who was confirmed after an *in vitro* fertilization-frozen thawed embryo transfer of two blastocysts during a hormone replacement cycle.

She was initially diagnosed with monochorionic diamniotic (MD)-twins at eight weeks of gestation and was referred to our hospital at 12 weeks of gestation. She underwent weekly ultrasonography from 16 weeks of gestation due to an MD-twin pregnancy. At 20 weeks of gestation, ultrasonography revealed that the two fetuses were of a different gender. She was diagnosed with MCDZ twins and was managed as a single chorionic twin. At 32 weeks of gestation, the estimated body weights of the fetuses were 1,429 g (-1.90 SD) and 1,819 g (-0.16 SD). The patient was diagnosed with type I selective intrauterine growth retardation. She delivered at 37 weeks of gestation *via* cesarean section because of a transverse presentation. The birth weight was 1,841 g and 2,109 g for the female and male, respectively, without any external malformations. The placenta had anastomotic vessels between the two fetuses and was then diagnosed as MCDZ-twins by pathological examination.

キーワード：二卵性一絨毛膜双胎, 生殖補助医療, 膜性診断

Key words: monochorionic dizygotic (MCDZ)-twins, assisted reproductive technology, membranous diagnosis

緒 言

卵性診断と膜性診断の大原則として、「二卵性双胎は必ず二絨毛膜双胎であり、一絨毛膜双胎は例外なく一卵性である」と言われ¹⁾, population studiesによってもこ

の原則は支持され^{2) 3)}, 一絨毛膜双胎の両児の性別や遺伝子は一卵性であるが故必ず一致すると認識されてきた。しかし近年、一絨毛膜双胎であるにも関わらず両児の性別が異なることで診断される二卵性一絨毛膜双胎（monochorionic dizygotic-twins: MCDZ双胎）の報告

が散見されるようになり、特にMCDZ双胎の発生と生殖補助医療 (assisted reproductive technology: ART) との関連が報告されてきたが^{4) -7)}、MCDZ双胎の発生機序や頻度など未だに不明な点は多く、産婦人科医にとっても周知されていないのが現状である。MCDZ双胎では胎盤に両児間をつなぐ吻合血管が存在するため、一絨毛膜双胎で起こりうる双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome: TTTS) や一絨毛膜双胎の一児発育不全 (selective intrauterine growth retardation: selective IUGR) を発症する可能性があり^{6) 8)}、一絨毛膜二羊膜双胎 (monochorionic diamniotic-twins: MD双胎) と同様の慎重な妊娠管理が必要と考えられる。さらにMCDZ双胎では胎盤上の吻合血管を介して双胎間の造血幹細胞の相互移行が生じるため、出生後にも血液キメラや性分化異常・生殖器形態異常といった医学的問題が生じる可能性があり^{5) 6) 8)}、長期的なフォローアップが必要と考えられている。

今回我々は、体外受精-胚移植後の妊娠中に両児の性別が異なることからMCDZ双胎との診断に至り慎重な妊娠管理を行った1症例を経験した。特に生殖補助医療によるMD双胎には一部MCDZ双胎が存在する可能性があ

ることを認識し、またMCDZ双胎と診断し管理するためにも妊娠初期の膜性診断が重要であることを再認識したため報告する。

症 例

症例は36歳、1妊0産で既往歴・家族歴に特記すべき事項はない。前医で不妊治療中、体外受精-凍結融解胚移植 (ホルモン補充周期、胚盤胞2個移植) を施行し妊娠成立した。妊娠8週時に前医で超音波検査によりMD双胎と診断された (図1 a, b)。妊娠12週時に以後の妊娠管理目的として当科に紹介受診となった。当科初診時に施行した超音波検査も前医と同様に胎児間の薄い羊膜と隔壁移行部のTサインを認めMD双胎と考えられる所見であった (図1 c, d)。MD双胎で問題となる羊水量不均衡や胎児発育のフォローアップ目的に、妊娠16週以降は毎週の超音波検査を施行した。妊娠20週時に施行した超音波検査で両児の性別が異なる所見を認めた (図2 a, b)。卵性診断と膜性診断の大原則¹⁾ や妊娠10週までに当科で超音波検査を施行できなかったことなどから、二絨毛膜二羊膜双胎 (Dichorionic diamniotic-twins: DD双胎) の可能性も疑ったが、羊膜厚は約1.2mmと薄く、

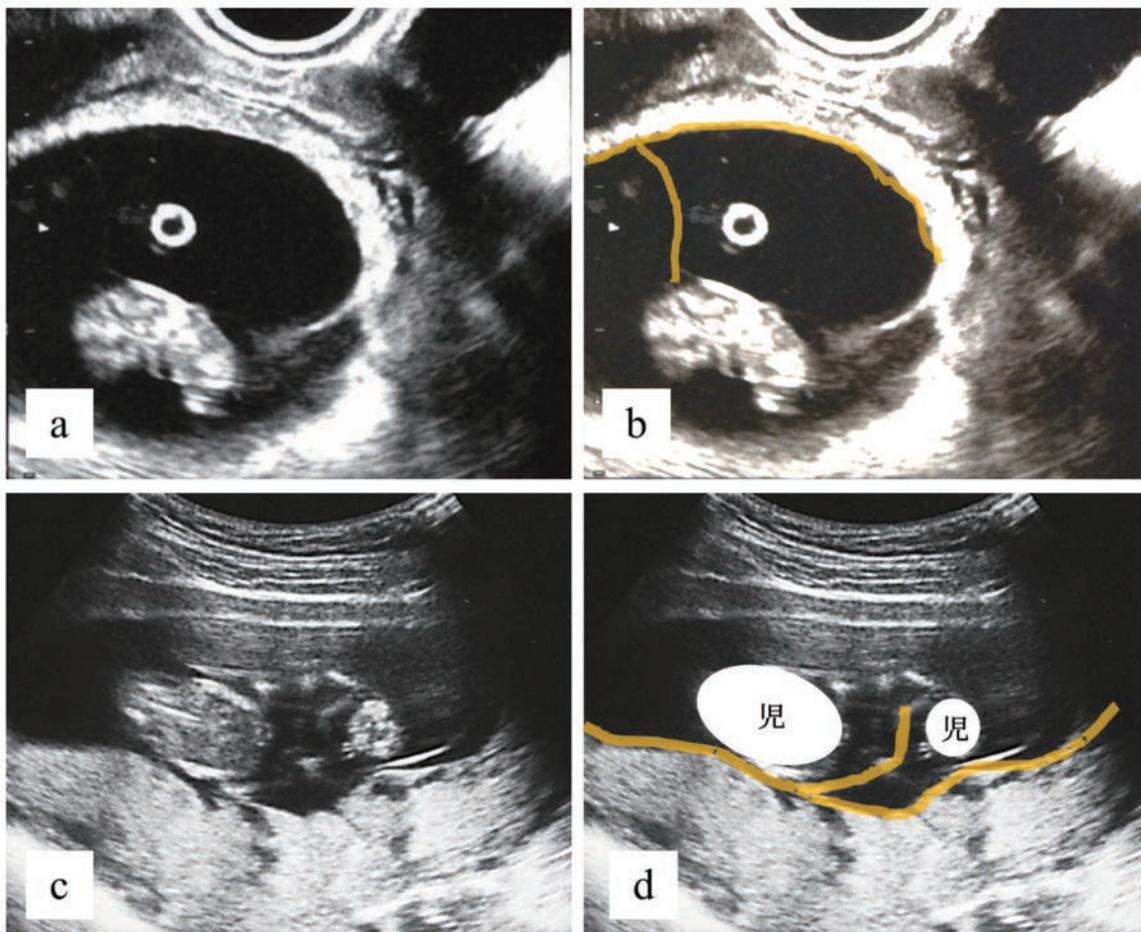


図1 妊娠8週時 (前医 a: 実際の超音波画像, b: シェーマ) の超音波検査所見と妊娠12週時 (当院 c: 実際の超音波画像, d: シェーマ) の超音波検査所見

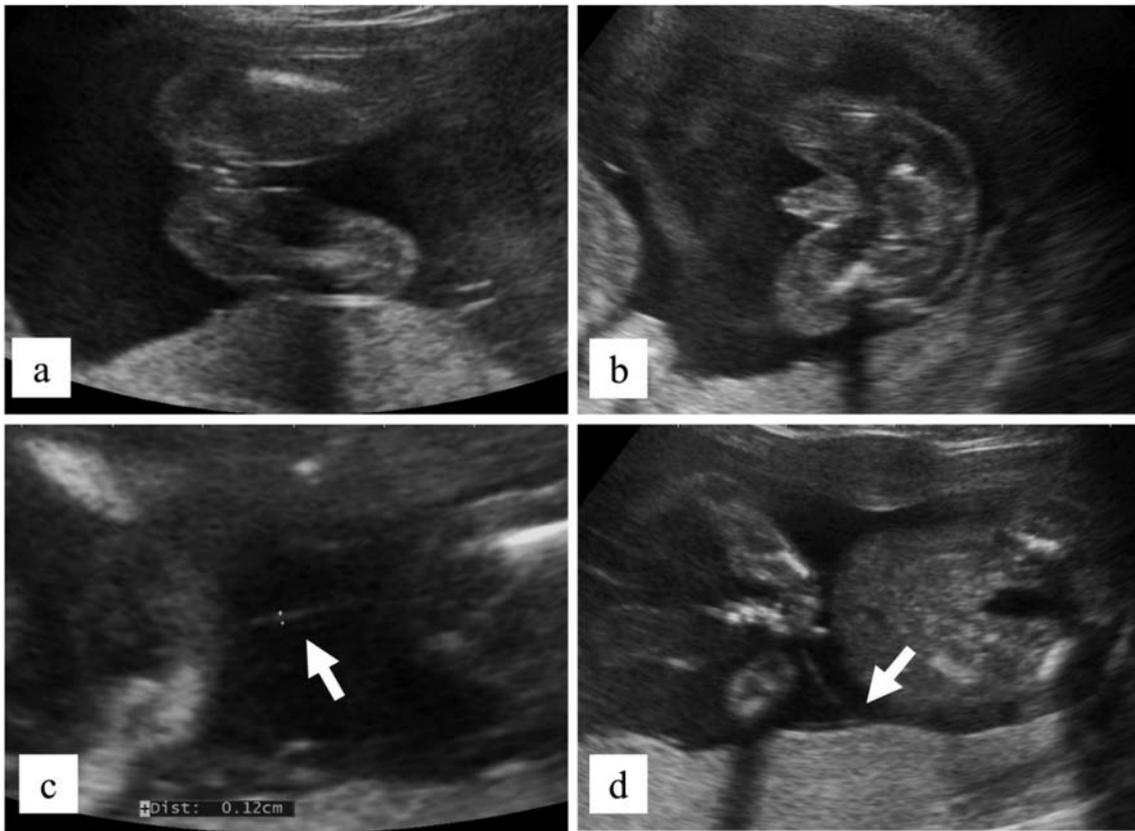


図2 妊娠20週時の超音波検査所見
 a：女児の外性器所見，b：男児の外性器所見，c：胎児間の隔壁（矢印），d：隔壁移行部（矢印）のTサイン

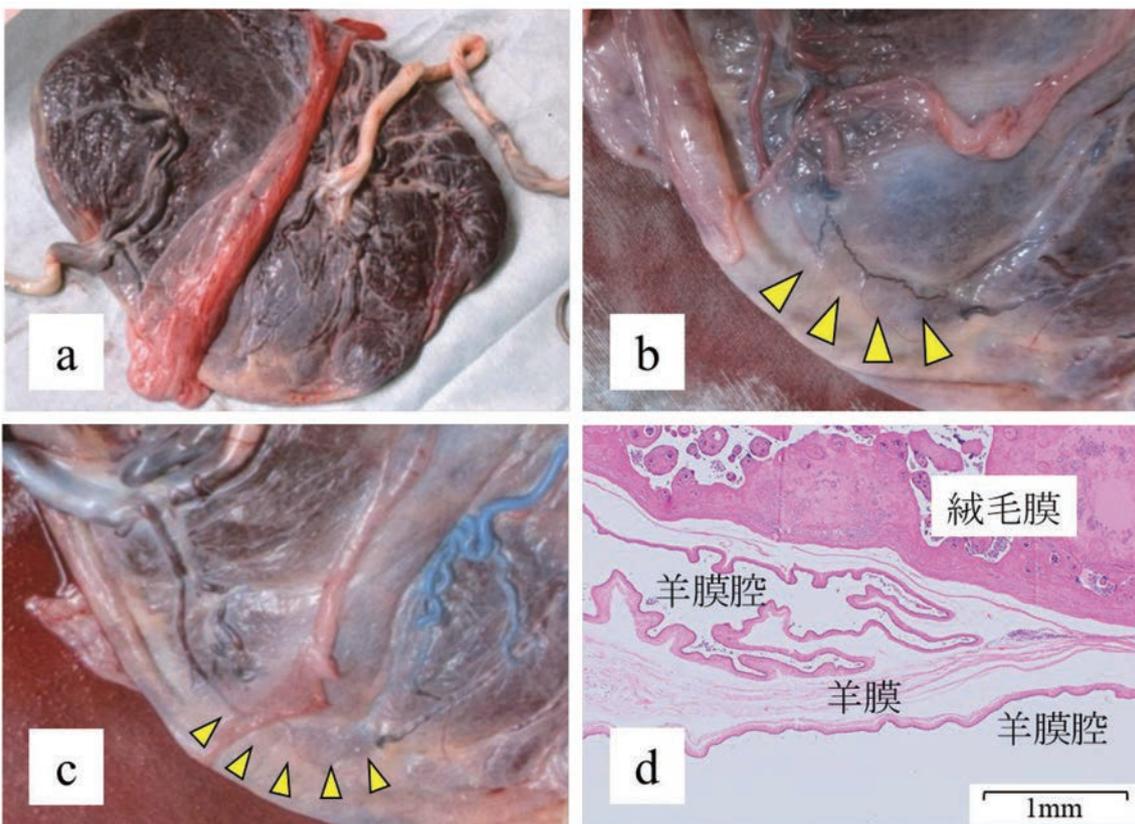


図3 娩出後の胎盤
 a：胎盤全体像，b：胎盤の吻合血管（矢頭），c：胎盤の色素注入後の吻合血管（矢頭），d：胎盤病理検査（HE染色，4倍）

隔壁付着部には一絨毛膜双胎に特徴的なTサインを認め(図2 c, d), これらの超音波検査所見と妊娠12週時の超音波検査所見(図1 c, d), そして前医での妊娠8週時の超音波検査画像の確認からMCDZ双胎であると判断し, 一絨毛膜双胎としての管理を継続した。妊娠30週の妊婦健診時から両児間の推定体重差が生じはじめ, 妊娠32週時の超音波検査では第1子: 1,429g (-1.90SD), 第2子: 1,819g (-0.16SD) となり, selective IUGRと診断した。Gratacos et al.によって提唱されたselective IUGR児の臍帯動脈血流波形による病型分類⁹⁾に基づくと, 両児とも臍帯動脈の拡張期血流が順行性であることからselective IUGR Type Iと判断した。Type Iの症例では待機的管理により児の予後は良好である^{9) 10)} ことを考慮し外来管理を継続した。その後は両児ともに胎児発育を認め, 血流異常は認めず経過した。妊娠37週0日で一児横位のため選択的帝王切開を行い分娩に至った。出生児は第1子: 1,841g (Light for date: LFD) 女児, UA-pH 7.229, 第2子: 2,109g (LFD) 男児, UA-pH 7.221で, ともに外表奇形は認めなかった。両児とも低出生体重児のためNICUに入院となったが経過は良好であり, 第1子は19生日に, 第2子は16生日にそれぞれ退院となった。分娩後の胎盤検索で, 吻合血管の存在を確認した(図3 a-c)。また両児の胎盤占有領域に明らかな差は認めなかった。胎盤病理検査では, 分離膜部位の両側に羊膜を認めるものの絨毛膜の介在は認めず, 一絨毛膜双胎の診断であったため, MCDZ双胎の確定診断に至った(図3 d)。出生児に関しては血液キメラを呈していた場合に将来的に血液型判定や遺伝子判定が困難になるといった医学的問題が生じる可能性²⁾ を説明し, 児の染色体検査を提案したが, 両親が希望しなかったため染色体検査は施行しなかった。現在両児とも当院小児科で1歳児検診まで施行しており, 特に異常は認めない。

考 案

今回の症例から, MD双胎と診断されて管理されている中にMCDZ双胎が一定の割合で存在し, 特にARTによる双胎妊娠の場合にはMCDZ双胎を念頭に置く必要性があることを認識した。そしてMCDZ双胎の診断や適切な妊娠管理を行うためにも, 超音波検査で妊娠初期に正確な膜性診断を行うことの重要性を再認識した。

以前からMD双胎でありながら両児の性別が異なる症例報告¹¹⁾ や, 600例の双胎症例の検討から二卵性双胎の約8%に血液キメラを認めたという報告があったが¹²⁾, 2003年にSouter et al.¹³⁾ が性別の異なるMD双胎に対し細胞遺伝子検査, DNA接合性試験を用いて, 二卵性双胎であることを証明したMCDZ双胎の症例報告をきっかけに, 近年MCDZ双胎の症例報告が散見され

ようになった^{8) 14) 15)}。特にARTによる妊娠とMCDZ双胎の報告が多く^{4)-7), 16) 17)}, Peters et al.⁶⁾ は2017年のsystematic reviewでMCDZ双胎の82.1%はARTに起因(32.1%が体外受精, 25%が顕微授精に起因)しており, 自然妊娠に起因したものは17.9%だったと報告している。ARTではassisted hatching, 複数胚の同時移植, 胚盤胞の移植, 培養液による受精卵細胞表面の性状変化などにより2つの受精卵の外細胞塊が着床前に癒合することにより, MCDZ双胎が発生しやすいのではないかと考えられている^{6) 8) 16)}。一方, 自然妊娠では1つの透明帯に覆われた2つの卵子を持つ卵胞(binovular follicle)が受精することによってMCDZ双胎が発生するのではないかと考えられている^{8) 14)}。MCDZ双胎の多くは胎生期または出生後に両児の性別が異なることで診断されるが, 両児の性別が同じために出生後も診断されていないMCDZ双胎が存在する場合もあり正確な発生頻度は明らかになっていない。しかし近年, ART, 特に体外受精での妊娠率の上昇に伴い, 我が国の一絨毛膜双胎の発生率は2004~2005年の1.6%に対して2009~2010年では2.5%と増加しており¹⁸⁾, これに伴いMCDZ双胎の発生数も増加している可能性が高いと考えられる。本症例もARTによる妊娠である。前医での不妊治療なのでassisted hatchingの有無に関しては不明だが, 胚盤胞を2個同時に移植したことがMCDZ双胎の誘因となった可能性が考えられる。

多胎妊娠は膜性別に予後や合併症が異なるため, 妊娠管理を行う上で超音波検査による膜性診断が特に重要であり¹⁾, 妊娠8週頃から妊娠14週までに行うことが推奨されている¹⁹⁾。膜性診断の基本は超音波検査で羊膜や絨毛膜の数を直接数えることであり, 妊娠10週頃が一般に羊膜と絨毛膜が癒合しておらず, 最も正確に膜性診断が可能であるとされる^{19) 20)}。しかし不妊クリニックでARTにより多胎妊娠に至り, 妊娠の管理目的のため総合病院や周産期センターに紹介される症例では, 紹介時には妊娠10週を過ぎていたために自院で妊娠初期の膜性診断ができない場合がある。本症例でも, 前医で妊娠8週時に超音波検査による膜性診断でMD双胎と診断されてはいたが, 当科外来紹介時はすでに妊娠12週であり, 最も確実に膜性診断できる妊娠10週頃の超音波検査はなされていなかった。そのため, 妊娠20週時の超音波検査で性別が異なる所見を認めた際にDD双胎の可能性を疑ったが, 当科初診時の超音波検査画像の再考と前医の超音波検査画像(妊娠8週が前医での最終の画像であった)を確認し, さらに妊娠20週時での超音波検査で胎児間隔壁が薄く隔壁移行部がTサインであることを再確認し, MCDZ双胎と診断可能であった。他院への双胎妊娠紹介の際には, 可能であれば妊娠10週前後ごろの超音波検査画像を添付することが, その後の妊娠管理の助けに

なる可能性があることも再認識した。

MCDZ双胎では主に2つの臨床的問題点が生じる可能性がある。まず1つ目は、MD双胎と同様に両児間の吻合血管が存在するため、TTTSやselective IUGRなどの病態発症に注意が必要なことである^{6) 8)}。一絨毛膜双胎のうちTTTS/selective IUGRを発症する割合はそれぞれ約8-9%/約12-14%^{21) 22)}と言われており、MCDZ双胎でも妊娠16週以降は少なくとも2週間毎に超音波検査を行い、羊水量の不均衡や胎児発育の評価を行うなどの入念な妊娠管理が必要である²³⁾。本症例ではTTTSの合併はなかったが、妊娠30週頃から双胎間の体重差を認め妊娠32週にはselective IUGRを認めた。分娩後の胎盤検索では肉眼的には両児の占有領域に差はなく、吻合血管の存在がselective IUGRの原因となった可能性が考えられた。

さらにもう1つの重要な臨床的問題点は、血液キメラのリスクを伴うことである。一絨毛膜双胎であれば胎盤上の血管吻合を介して双胎間の造血幹細胞の相互移行が起こりえる。一卵性であれば双胎間の遺伝子型は完全に一致しているため問題は生じない。しかしMCDZ双胎では、両児間の遺伝子型が異なり、さらには性別や血液型が異なる場合があるため、骨髄移植と同様に血液細胞に限局した血液キメラが生じる可能性がある^{5) 7), 16) 17)}。稀ではあるが、体細胞にもキメラを認めたMCDZ双胎の報告もある^{24) 25)}。血液キメラは輸血や移植、さらには将来テーラーメイド医療などを行う際に性別や血液型、遺伝子型判定を困難にする可能性が考えられる^{5) 16)}。血液キメラがいつまで継続するかは定かではないが、70歳でMCDZ双胎が原因と考えられる血液キメラにより輸血判定に苦慮したという症例報告もあり²⁶⁾、血液キメラが生涯継続する可能性が高いと考えられる。また性別が異なるMCDZ双胎では約15%に子宮卵管欠損、精巣低形成、尿道下裂などの生殖器の異常を認めたという報告もあり⁶⁾、明確な原因は明らかになっていないが、吻合血管を介しての男児から女児への抗ミューラー管ホルモンや男性ホルモンの移行、また体細胞キメラが生じている状態がこのような生殖器異常の誘因となっている可能性が考えられている^{6) 25) 27)}。本症例では、染色体検査によって両児の末梢血の染色体核型がキメラ (chi 46, XX/46, XY) を呈する可能性があり、両親に上記のリスクを十分に説明した上で、まずは出生児の染色体検査を提案したが、現時点では両親は染色体検査を希望されずに検査は施行していない。しかし両児とも出生時には明らかな外生殖器異常は認めなかったが、今後性分化異常が判明する可能性もあること、輸血や遺伝子診療が必要になった際には検査判定が困難となる可能性があるなど懸念が残っている。このようにMCDZ双胎の両親には、妊娠中や出生後に両児に医学的問題が生じる可能性を十分説明

しておくことが重要であり、染色体検査や遺伝子検査によって将来的な医学的問題を認知できる可能性があることを情報提供する必要があると考える。また超音波検査ではMD双胎とMCDZ双胎を鑑別することは不可能であり、今回の症例のように妊娠中の超音波検査で両児の性別が異なる場合にMCDZ双胎と診断できる場合もあるが、性別が同じであればMCDZ双胎であることに気づくことなく分娩となる。分娩後の胎盤所見でもMD双胎とMCDZ双胎の鑑別は不可能なため、MD双胎の中には一定の割合でMCDZ双胎が存在していることを念頭に置く必要がある。MD双胎や本症例のように出生後に染色体検査や遺伝子検査を施行しなかったMCDZ双胎で将来的に医学的問題が生じた際には染色体検査や遺伝子検査を検討する必要があると考えられる。

ARTによる妊娠が増加していること、ARTによってMCDZ双胎が生じる可能性があること、MCDZ双胎ではキメラというリスクを伴う可能性が高いことから、不妊治療において特に複数胚の同時移植を予定する場合にはMCDZ双胎に関する遺伝カウンセリングを行う必要性を考えさせられた。

文 献

- 1) 村越毅. 超音波診断による膜性診断. 多胎妊娠 妊娠・分娩・新生児管理のすべて 2015; 22-33.
- 2) Vlietinck R, Derom C, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. The validity of Weinberg's rule in the East Flanders Prospective Twin Survey (EFPTS). *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1988; 37: 137-141.
- 3) Husby H, Holm NV, Gernow A, Thomsen SG, Kock K, Gürtler H. Zygosity, placental membranes and Weinberg's rule in a Danish consecutive twin series. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1991; 40: 147-152.
- 4) Miura K, Niikawa N. Do monozygotic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *The Japan Society of Human Genetics and Springer-Verlag* 2004; 50: 1-6.
- 5) 三浦清徳, 増崎英明. Assisted Reproductive Technologyにおけるキメラ発生の危険性. *Journal of Mammalian Ova Research* 2008; 25: 206-212.
- 6) Peters HE, König TE, Verhoeven MO, Schats R, Mijatovic V, Ket JC, Lambalk CB. Unusual twinning resulting in chimerism: A systematic review on monozygotic dizygotic twins. *The Research and Human Genetics* 2017; 20(2): 161-168.
- 7) Suzuki T, Kagami K, Mitani Y, Yamazaki R, Ono M,

- Fujiwara H. Twin anemia-polycythemia sequence with blood chimerism in monochorionic dizygotic opposite-sex twins. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2019; 45(6): 1201-1204.
- 8) 瀬山貴博, 小西久也, 大岡尚実, 寺尾美代子, 高木紀美代, 吉田志朗. 妊娠22週に分娩となった二卵性一絨毛膜二羊膜双胎 (MCDZT) の1例. *産婦人科の実際* 2017; 66(9): 1177-1180.
- 9) Gratacós E, Lewi L, Muñoz B, Acosta-Rojas R, Hernandez-Andrade E, Martinez JM, Carreras E, Deprest J. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(1): 28-34.
- 10) Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery doppler under expectant management. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2009; 26: 157-161.
- 11) Viëtor HE, Hamel BC, van Bree SP, van der Meer EM, Smeets DF, Otten BJ, Holl RA, Claas FH. Immunological tolerance in an HLA non-identical chimeric twin. *Human Immunology* 2000; 61(3): 190-192.
- 12) Van Dijk BA, Boomsma DI, de Man AJ. Blood group chimerism in human multiple births is not rare. *American Journal of Medical Genetics* 1996; 61: 264-268.
- 13) Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, Skogerboe K, Myerson D, Ton CC, Opheim KE, Easterling TR, Shields LE. A report of dizygous monochorionic twins. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 154-158.
- 14) Aoki R, Honma Y, Yada Y, Momoi MY, Iwamoto S. Blood chimerism in monochorionic twins conceived by induced ovulation: case report. *Human Reproduction* 2006; 21(3): 735-737.
- 15) Choi DH, Kwon H, Lee SD, Moon MJ, Yoo EG, Lee KH, Hong YK, Kim G. Testicular hypoplasia in monochorionic dizygous twin with confined blood chimerism. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013; 30(11): 1487-1491.
- 16) 三浦清徳, 増崎英明. 不妊治療と双胎妊娠発生機序. *臨床婦人科産科* 2008; 62(3): 247-253.
- 17) 長和俊, 山田崇弘, 水上尚典. 二卵性一絨毛膜双胎の問題. *産婦人科の実際* 2015; 64(10): 1295-1299.
- 18) Hayashi M, Satoh S, Matsuda Y, Nakai A. The effect of single embryo transfer on perinatal outcomes in Japan. *International Journal of Medical Sciences* 2015; 12(1): 57-62.
- 19) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. *産婦人科診療ガイドライン-産科編2020*. 東京: 日本産科婦人科学会, 2020; 338-341.
- 20) 山下隆博. 双胎妊娠の分類と膜性診断. *産婦人科の実際* 2016; 65(5): 473-477.
- 21) Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, Doné E, Boes AS, Hecher K, Gratacós E, Lewi P, Deprest J. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2008; 199(5): 514. e1-514. e8.
- 22) Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Hayashi S, Hidaka N, Murakoshi T, Mitsuda N. Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2012; 38(4): 692-697.
- 23) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. *産婦人科診療ガイドライン-産科編2020*. 東京: 日本産科婦人科学会, 2020; 342-343.
- 24) Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin. *Pediatrics* 2014; 133(4): e1097-e1100.
- 25) Rodriguez-Buritica D, Rojnueangnit K, Messiaen LM, Mikhail FM, Robin NH. Sex-discordant monochorionic twins with blood and tissue chimerism. *American Journal of Medical Genetics A* 2015; 167A(4): 872-877.
- 26) Sharpe C, Lane D, Cote J, Hosseini-Maaf B, Goldman M, Olsson ML, Hult AK. Mixed field reactions in ABO and Rh typing chimerism likely resulting from twin haematopoiesis. *Blood Transfus* 2014; 12: 608-610.
- 27) Bogdanova N, Siebers U, Kelsch R, Markoff A, Röpke A, Exeler R, Tsokas J, Wieacker P. Blood chimerism in a girl with Down syndrome and possible freemartin effect leading to aplasia of the Müllerian derivatives. *Human Reproduction* 2010; 25(5): 1339-1343.

【連絡先】

松井 風香

山口県済生会下関総合病院産婦人科

〒759-6603 山口県下関市安岡町八丁目5番1号

電話：083-262-2300 FAX：083-262-2316

E-mail：matsui310@gmail.com