

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09672

研究課題名（和文）周産期からの先制医療にむけた代謝エピゲノムの解析とバイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Analysis of metabolic epigenetics and biomarker for preemptive medicine from perinatal period

研究代表者

増山 寿（Masuyama, Hisashi）

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：30314678

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：子宮内環境の児成長後の健康・疾病に及ぼす影響については、十分には解明されていない。子宮内環境の悪化を経て出生した児の成長後の肥満・メタボリック症候群発症に着目し、高脂肪食飼育肥満マウスを用いて代謝エピゲノムを解析し、出生仔のアディポサイトカイン遺伝子の発現やエピゲノム変化が成長後の発症に深く関与しており、さらにいくつかの糖・脂質代謝関連遺伝子のエピゲノム変化を見出し、これら変化が相まって糖・脂質代謝に影響していると考えられた。さらにヒト検体を用いて母体の体格・栄養状態や妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症のもたらず子宮内環境の悪化の影響を代謝エピゲノムの視点から解析しその影響を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母体肥満・耐糖能異常下の子宮内環境による胎児プログラミングの変化がもたらず肥満・耐糖能関連遺伝素因への影響を示す最適なバイオマーカー候補として、アディポサイトカイン遺伝子や肥満・糖脂質代謝関連遺伝子のエピゲノム変化を同定した。生活習慣病発症を抑制し健やかな次世代育成に繋がる“先制医療”の実用化を目指すためヒトでの応用の端緒となる基盤研究結果と考える。

研究成果の概要（英文）：The links between obesity in parents and their offspring and the role of genes and a shared environment are not completely understood. In this study, we examined whether the offspring from dams exposed to a high fat diet during pregnancy exhibited hypertension, insulin resistance and hyperlipidemia along with epigenetic changes in the expression of adipocytokine and other obesogenic and diabetogenic genes. Our data demonstrated that the exposure to an HFD in utero might cause a metabolic syndrome-like phenomenon through epigenetic modifications of other obesogenic and diabetogenic important gene as well as adipocytokine, adiponectin and leptin genes.

研究分野：周産期医学

キーワード：バイオマーカー 肥満 妊娠糖尿病 メタボリック症候群 プログラミング 糖脂質代謝 継代的影響 妊娠高血圧症候群

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

未曾有の少子高齢化社会が進むわが国において、周産期医療は、安全な妊娠・分娩管理を超えて、児の成長後における健康や様々な疾患発症の抑制にまで、その役割を拡大することが求められている。ところが、子宮内環境の児の成人健康・疾病に及ぼす影響については、その実体は十分には解明されていない。われわれは、子宮内環境の悪化を経て出生した児の成長後の肥満・MS発症に着目し、この肥満・メタボリック症候群(MS)発症を抑制・予防する、次世代型の周産期医療(先制医療)の開発に取り組み、実績を上げてきた。まず、世代間連鎖動物実験モデルを独自に開発し、また代謝エピゲノムの解析技術を確立し、高脂肪食飼育肥満マウス出生仔のアディポサイトカイン(AC)、特にアディポネクチンおよびレプチン遺伝子の発現やエピゲノム変化が成長後の肥満・MS症候群発症に深く関与していることを明らかにした。しかし、これらの研究は、解析した遺伝子数が少なく、また、遺伝子発現を修飾するエピゲノム変化の解析が限定的であったために、児の将来のMSなどの生活習慣病発症との因果関係を十分には解析できなかった。この問題を解決するには、世代間連鎖の仕組みの全体像を俯瞰視する網羅的な解析が必要である。この世代間連鎖エピゲノム解析こそ、子宮内環境が児の成人後生活習慣病発症に及ぼす影響を解明し、児の成人後生活習慣病特にMS発症を抑制・予防する先制医療を創出する鍵を握る、核心であると言える。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの研究蓄積や技術を駆使しつつ、新たに網羅的解析の手法を取り入れて、世代間連鎖エピゲノム解析を動物実験にて行い、子宮内環境が児の成人後MSを引き起こす発症メカニズムを解明し、子宮内環境を反映する遺伝子エピゲノムを探索する。さらに予備実験にてヒト臍帯血にて胎児発育異常を伴う妊娠合併症例では子宮内環境の悪化によるアディポネクチン遺伝子の発現やエピゲノム変化への影響を認めたことから、ヒト検体を用いて母体の体格・栄養状態(肥満・やせ)や妊娠糖尿病(GDM)や妊娠高血圧症候群(HDP)などの妊娠合併症のもとらす子宮内環境の悪化の影響を代謝エピゲノムの視点からAC遺伝子に加えて、糖・脂質代謝関連遺伝子全体に広げて解析し病態の実体に迫るとともに、子宮内環境や周産期経過を反映するバイオマーカーを探索しヒトでの実用化への基盤とすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究 . MS発症世代間連鎖動物実験モデル(高脂肪食飼育肥満妊娠マウス)を用いた研究

- 1) MS発症世代間連鎖モデルを用いて母体、胎仔(18日目)及び出生仔(生後2, 12, 24, 36週)の体重、血圧、摂取カロリー、糖・脂質生化学検査およびAC濃度、また母獣、胎仔(18日目)、新生仔血(生後2週)でのマウス糖・脂質代謝関連遺伝子アレイを用いた肥満・糖・脂質関連遺伝子の発現解析や Infiniumメチル化アレイや Chip Seq法などを用いてDNAメチル化やヒストン修飾など代謝エピゲノムの変化を網羅的に調べ、世代間連鎖のキーとなる遺伝子およびエピゲノム変化を解析する。
- 2) 臓器(胎盤、肝臓、脂肪)における遺伝子発現や代謝エピゲノムの変化が胎仔血や新生仔血に反映し測定可能か検討する。
- 3) 出生後経過(肥満、MS発症など)を観察し、バイオマーカー候補を抽出、検討する。

研究 . ヒト臨床検体の網羅的解析とバイオマーカー検索

- 1) ICが得られた患者の臨床検体(母体血、臍帯血、胎盤など)を妊娠合併症群40例(GDM20例、HDP20例)と正常妊娠群120例(やせ30例、正常体格60例、肥満30例)で採取する。臍帯血を用いて、糖脂質生化学検査、AC濃度、AC遺伝子や研究で得られたバイオマーカー候補に加えて肥満・耐糖能関連遺伝子の発現解析や代謝エピゲノムの変化を網羅的に調べる。
- 2) 糖脂質生化学検査データ、AC濃度、糖・脂質代謝関連遺伝子発現やエピゲノムの変化などの-1で得られた結果について正常妊娠群と妊娠合併症での相違、正常妊娠体格別(やせ、正常、肥満)の相違を検討する。胎児発育や周産期経過との関連も検討する。
- 3) 母体血および胎盤で糖・脂質代謝関連遺伝子のエピゲノム変化を解析し、臍帯血のデータと比較し、母体、胎児および胎盤の相関を検討する。

4. 研究成果

高脂肪食飼育肥満マウスを用いた世代間連鎖動物実験モデルを独自に開発、代謝エピゲノムを解析し、高脂肪食飼育肥満マウス出生仔のアディポサイトカイン(AC)、特にアディポネクチンおよびレプチン遺伝子の発現やエピゲノム変化が成長後の肥満・MS症候群発症に深く関与していることを明らかにした。

また、いくつかの糖・脂質代謝関連遺伝子のエピゲノム変化を見出し、これらの遺伝子発現やエピゲノム変化が相まって糖・脂質代謝に影響していると考えられた(現在投稿中)。

さらにヒト検体を用いて母体の体格・栄養状態(肥満・やせ)やGDMやHDPなどの妊娠合併症

のもたらず子宮内環境の悪化の影響を代謝エピゲノムの視点から AC 遺伝子に加えて、動物実験で同定された糖・脂質代謝関連遺伝子全体に拡げて解析したところ、ヒト臍帯血にて胎児発育異常を伴う妊娠合併症例では子宮内環境の悪化による糖・脂質代謝関連遺伝子の発現やエピゲノム変化への影響を認めたことから、症例を追加して子宮内過栄養環境を反映するバイオマーカーの解析を進めている。

また、これまでの研究蓄積や技術を駆使しつつ、網羅的解析の手法を取り入れて、世代間連鎖エピゲノム解析を動物実験にて行い、母体体格特にやせや HDP 発症による子宮内環境悪化がもたらず FGR が出生後の児の発育キャッチアップや成人後肥満や MS を引き起こす発症メカニズムを解明し、子宮内低栄養環境を反映する代謝関連遺伝子やエピゲノムの変化を探索する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計33件（うち査読付論文 33件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Mishima Sakurako, Mitsui Takashi, Tani Kazumasa, Ooba Hikaru, Mitoma Tomohiro, Ohira Akiko, Maki Jota, Kirino Satoe, Eto Eriko, Hayata Kei, Masuyama Hisashi	4. 巻 138
2. 論文標題 Endothelin-1 production via placental (pro)renin receptor in a mouse model of preeclampsia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Placenta	6. 最初と最後の頁 44 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.placenta.2023.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Keiichiro, Shigeyasu Kunitoshi, Okamoto Kazuhiro, Matsuoka Hirofumi, Masuyama Hisashi	4. 巻 13
2. 論文標題 ADAR1 has an oncogenic function and can be a prognostic factor in cervical cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30452-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mishima Sakurako, Mitsui Takashi, Tani Kazumasa, Maki Jota, Eto Eriko, Hayata Kei, Washio Yosuke, Yoshimoto Junko, Tsukahara Hirokazu, Masuyama Hisashi	4. 巻 42
2. 論文標題 Short stature in small-for-gestational-age offspring born to mothers with hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hypertension in Pregnancy	6. 最初と最後の頁 2187623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10641955.2023.2187623	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kojima Nana, Kuroda Kosuke, Tani Makiko, Kanazawa Tomoyuki, Shimizu Kazuyoshi, Maki Jota, Masuyama Hisashi, Morimatsu Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Therapeutic plasma exchange in postpartum HELLP syndrome: a case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-023-00602-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitoma Tomohiro, Maki Jota, Ooba Hikaru, Eto Eriko, Takahashi Kasumi, Kondo Tsunemasa, Ikeda Tomohiro, Sakamoto Yoko, Mitsuhashi Toshiharu, Masuyama Hisashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded clinical trial on the effect of oestrogen replacement on physical performance to muscle resistance exercise for older women with osteoarthritis of knee joint: the EPOK trial	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-023-03828-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 OKAMOTO KAZUHIRO, NAKAMURA KEIICHIRO, HARAGA JUNKO, MASUYAMA HISASHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Molecular Characteristics of Metastatic Lesions Have Superior Prognostic Impact on Endometrial Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4535 ~ 4543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshio Kotaro, Ihara Hiroki, Okamoto Kazuhiro, Suzuki Etsuji, Ogata Takeshi, Sugiyama Soichi, Nakamura Keiichiro, Nagao Shoji, Masuyama Hisashi, Hiraki Takao	4. 巻 63
2. 論文標題 Tumor size before image-guided brachytherapy is an important factor of local control after radiotherapy for cervical squamous cell carcinoma: analysis in cases using central shielding	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 772-779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrac040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mitoma Tomohiro, Hayata Kei, Yokohata Satomi, Ohira Akiko, Kashino Chiaki, Kirino Satoe, Tani Kazumasa, Maki Jota, Eto Eriko, Masuyama Hisashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Diffuse myometrium thinning and placenta accreta spectrum in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): a case report and review of the literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy and Childbirth	6. 最初と最後の頁 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-022-04864-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Keiichiro, Shigeyasu Kunitoshi, Okamoto Kazuhiro, Matsuoka Hirofumi, Masuyama Hisashi	4. 巻 166
2. 論文標題 ADAR1 and AZIN1 RNA editing function as an oncogene and contributes to immortalization in endometrial cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 326 ~ 333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygyno.2022.05.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Chikako, Hirasawa Akira, Ida Naoyuki, Nakamura Keiichiro, Masuyama Hisashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Hereditary gynecologic tumors and precision cancer medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maki Jota, Mitoma Tomohiro, Mishima Sakurako, Ohira Akiko, Tani Kazumasa, Eto Eriko, Hayata Kei, Masuyama Hisashi	4. 巻 33
2. 論文標題 A case report of successful vaginal delivery in a patient with severe uterine prolapse and a review of the healing process of a cervical incision	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Reports in Women's Health	6. 最初と最後の頁 e00375 ~ e00375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crwh.2021.e00375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogawa Chikako, Hirasawa Akira, Ida Naoyuki, Nakamura Keiichiro, Masuyama Hisashi	4. 巻 48
2. 論文標題 Hereditary gynecologic tumors and precision cancer medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1076 ~ 1090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15197	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shindo Ryosuke, Aoki Shigeru, Misumi Toshihiro, Nakanishi Sayuri, Umazume Takeshi, Nagamatsu Takeshi, Masuyama Hisashi, Itakura Atsuo, Ikeda Tomoaki, Japan Society of Obstetrics and Gynecology Perinatal Committee	4. 巻 47
2. 論文標題 Spontaneous labor curve based on a retrospective multi center study in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 4263 ~ 4269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15053	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamada Yasuhiko, Kusumoto Rie, Kashino Chiaki, Kubo Kotaro, Mitsui Takashi, Masuyama Hisashi	4. 巻 47
2. 論文標題 Surgically treated genital chronic graft versus host disease in women: A report of three cases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 4122 ~ 4126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.15005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakadoi Takato, Tsuji Kenji, Iwata Takehiro, Eto Eriko, Masuyama Hisashi, Tomita Koji, Hiraki Takao, Kitamura Shinji, Sugiyama Hitoshi, Wada Jun	4. 巻 27
2. 論文標題 Kidney cyst infection through a fistula between bladder and retroperitoneal abscess in a polycystic kidney disease patient	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 383 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.13966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Yuna, Tairaku Shinya, Nakamura Hiroaki, Masuyama Hisashi、	4. 巻 47
2. 論文標題 Evaluation of the clinical performance of noninvasive prenatal testing at a Japanese laboratory	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 3437 ~ 3446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubo Kotaro, Kamada Yasuhiko, Hasegawa Toru, Sakamoto Ai, Nakatsuka Mikiya, Matsumoto Takashi, Masuyama Hisashi	4. 巻 47
2. 論文標題 Inflammation of the adipose tissue in the retroperitoneal cavity adjacent to pelvic endometriosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 3598 ~ 3606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14958	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saito Shigeru, Takagi Kenichi, Moriya Junji, Kobayashi Takao, Kanayama Naohiro, Sameshima Hiroshi, Morikawa Mamoru, Sago Haruhiko, Adachi Tomoko, Ohkuchi Akihide, Takeda Satoru, Masuyama Hisashi, Seki Hiroyuki	4. 巻 107
2. 論文標題 A randomized phase 3 trial evaluating antithrombin gamma treatment in Japanese patients with early-onset severe preeclampsia (KOUNO-TORI study): Study protocol	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 106490 ~ 106490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cct.2021.106490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maki Jota, Nakatou Hikari, Tani Kazumasa, Eto Eriko, Hayata Kei, Yamamoto Dan, Kai Kenji, Tamada Takashi, Akamatsu Kazuyo, Kawanishi Kunihiro, Nakamura Keiichiro, Masuyama Hisashi	4. 巻 107
2. 論文標題 The Spiral Trial: A multicenter, randomized, controlled trial of Spiral thread sutures versus conventional thread sutures to prevent thinning of uterine scars following elective cesarean section	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 106449 ~ 106449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cct.2021.106449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mitsui Takashi, Mishima Sakurako, Ohira Akiko, Tani Kazumasa, Maki Jota, Eto Eriko, Hayata Kei, Masuyama Hisashi	4. 巻 60
2. 論文標題 hCG values and gestational sac size as indicators of successful systemic methotrexate treatment in cesarean scar pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 454 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2021.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kashino Chiaki, Hasegawa Toru, Nakano Yasuhiro, Iwata Nahoko, Yamamoto Koichiro, Kamada Yasuhiko, Masuyama Hisashi, Otsuka Fumio	4. 巻 559
2. 論文標題 Involvement of BMP-15 in glucocorticoid actions on ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 56 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohkuchi Akihide, Saito Shigeru, Yamamoto Tatsuo, Minakami Hisanori, Masuyama Hisashi, Kumasawa Keiichi, Yoshimatsu Jun, Nagamatsu Takeshi, Dietl Angela, Grill Sonja, Hund Martin	4. 巻 44
2. 論文標題 Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PlGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 813 ~ 821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00629-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ida Naoyuki, Nakamura Keiichiro, Saijo Masayuki, Nasu Atsuko, Yoshino Tadashi, Masuyama Hisashi, Yanai Hiroyuki	4. 巻 220
2. 論文標題 DNA mismatch repair deficiency and p53 abnormality are age-related events in mixed endometrial carcinoma with a clear cell component	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153383 ~ 153383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohkuchi Akihide, Masuyama Hisashi, Yamamoto Tatsuo, Kikuchi Takashi, Taguchi Naoko, Wolf Cyril, Saito Shigeru	4. 巻 44
2. 論文標題 Economic evaluation of the sFlt-1/PlGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 822 ~ 829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00624-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohkuchi Akihide, Saito Shigeru, Yamamoto Tatsuo, Minakami Hisanori, Masuyama Hisashi, Kumasawa Keiichi, Yoshimatsu Jun, Nagamatsu Takeshi, Dietl Angela, Grill Sonja, Hund Martin	4. 巻 -
2. 論文標題 Short-term prediction of preeclampsia using the sFlt-1/PIGF ratio: a subanalysis of pregnant Japanese women from the PROGNOSIS Asia study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00629-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ida Naoyuki, Nakamura Keiichiro, Saijo Masayuki, Nasu Atsuko, Yoshino Tadashi, Masuyama Hisashi, Yanai Hiroyuki	4. 巻 220
2. 論文標題 DNA mismatch repair deficiency and p53 abnormality are age-related events in mixed endometrial carcinoma with a clear cell component	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 153383 ~ 153383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prp.2021.153383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohkuchi Akihide, Masuyama Hisashi, Yamamoto Tatsuo, Kikuchi Takashi, Taguchi Naoko, Wolf Cyrill, Saito Shigeru	4. 巻 -
2. 論文標題 Economic evaluation of the sFlt-1/PIGF ratio for the short-term prediction of preeclampsia in a Japanese cohort of the PROGNOSIS Asia study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00624-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohira Akiko, Hayata Kei, Mishima Sakurako, Tani Kazumasa, Maki Jota, Mitsui Takashi, Eto Eriko, Masuyama Hisashi	4. 巻 151
2. 論文標題 The assessment of the fetal heart function using two-dimensional speckle tracking with a high frame rate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Early Human Development	6. 最初と最後の頁 105160 ~ 105160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2020.105160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Yoshito, Hagiya Hideharu, Kawano Kaoru, Yokota Yuya, Oka Kosuke, Iio Koji, Hasegawa Kou, Obika Mikako, Haruma Tomoko, Ono Sawako, Masuyama Hisashi, Otsuka Fumio	4. 巻 20
2. 論文標題 Invasive non-typeable Haemophilus influenzae infection due to endometritis associated with adenomyosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12879-020-05193-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 HARAGA JUNKO, NAKAMURA KEIICHIRO, HARUMA TOMOKO, NYUYA AKIHIRO, NAGASAKA TAKESHI, MASUYAMA HISASHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Molecular Characterization of Second Primary Endometrial Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3811 ~ 3818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.14370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eto Eriko, Maki Jota, Akagi Teiji, Ito Hiroshi, Masuyama Hisashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Pregnancy with Fontan circulation: A report of case series in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology Cases	6. 最初と最後の頁 161 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jccase.2019.12.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okamoto Kazuhiro, Nakamura Keiichiro, Matsuoka Hirofumi, Matsubara Yuko, Haraga Junko, Ogawa Chikako, Masuyama Hisashi	4. 巻 -
2. 論文標題 The presence of chronic diseases contributes to the occurrence risk factors for gynecological cancers in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2020.1989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eto Eriko, Mitsui Takashi, Tamada Shoko, Maki Jota, Hayata Kei, Masuyama Hisashi	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of subclinical Cushing's syndrome in pregnancy with superimposed preeclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 481 ~ 483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.2592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 周産期からの先制医療
3. 学会等名 第23回山陰周産期セミナー 学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 周産期からの先制医療—母と子のヘルスケア—
3. 学会等名 令和4年度埼玉県産婦人科医会研修会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takashi Mitsui, Sakurako Mishima, Kazumasa Tani, Hisashi Masuyama
2. 発表標題 Protein Kinase C-mediated alteration of placental angiogenic and antiangiogenic factors in pregnant diabetic mice
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 周産期からの先制医療－世代を超えたヘルスケア－
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群up to date
3. 学会等名 第18回北海道周産期談話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 帝王切開に起因する合併症の軽減に向けて－帝王切開創部菲薄化を回避するた めに－
3. 学会等名 第73回中国四国産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群up to date
3. 学会等名 第62回日本母性衛生学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 周産期から始まる先制医療
3. 学会等名 第3回長崎県周産期医療フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 PIHからHDPへー妊娠高血圧症候群up to dateー
3. 学会等名 福島県産科婦人科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群up to date
3. 学会等名 第56回日本周産期・新生児医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 増山 寿
2. 発表標題 周産期から始まる先制医療
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Mitsui , Sakurako Mishima , Akiko Ohira , Kazumasa Tani , Jota Maki , Eriko Eto , Kei Hayata , Hisashi Masuyama
2. 発表標題 The production of angiogenic and antiangiogenic factors via the activation of protein kinase C in the placenta under high-glucose conditions
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazumasa Tani , Sakurako Mishima , Akiko Ohira , Jota Maki , Takashi Mitsui , Eriko Eto , Kei Hayata , Hisashi Masuyama
2. 発表標題 EG-VEGF enhances the trophoblast invasion through activation of MMP-2 and MMP-9 via PROKR2 in the human trophoblast cell lines
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hisashi Masuyama , Takashi Mitsui , Eriko Eto , Kei Hayata
2. 発表標題 Effect of Poor Circumstance in Utero on Adiponectin Gene Expressions Through Epigenetic Changes in Offspring
3. 学会等名 Endocrine Society 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 増山 寿、福井 次矢、高木 誠、小室 一成、他	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2224
3. 書名 今日の治療指針 2022年版	

1. 著者名 増山 寿、綾部 琢哉, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 752
3. 書名 標準産科婦人科学 第5版	

1. 著者名 増山 寿、藤井 知行, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 440
3. 書名 週数別 妊婦健診マニュアル 第2版	

1. 著者名 一般社団法人 日本移植学会, 増山 寿, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ブイツーソリューション	5. 総ページ数 184
3. 書名 臓器移植後 妊娠・出産ガイドライン2021	

1. 著者名 増山 寿、赤木禎治、伊藤 浩, 他	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 220
3. 書名 心疾患と妊娠・出産ベストプラクティス	

1. 著者名 増山 寿、綾部 琢哉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 697
3. 書名 標準産科婦人科学 第5版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------