

令和元年5月24日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15703

研究課題名(和文)胎盤病理所見と乳幼時期の発育・発達の比較検討—成人病発症予知マーカーの探索—

研究課題名(英文)The association between placental pathology and infantile growth

研究代表者

伊東 宏晃(Hiroaki, Itoh)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：70263085

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：浜松出生コホート研究に参加した1,200人の妊婦の中で、単胎妊娠258例の胎盤病理と生後18ヶ月までの発育を比較検討した。Mixed Model解析の結果、胎盤病理のAccelerated villous maturation'ならびに'Maternal vascular mal-perfusion'は、体重増加が低値である予測因子であることが明らかとなった。一方、胎盤病理の'Deciduitis'は、ponderal index [PI]が低値、やせ体格の予測因子であることが明らかとなった(PLoS One,10;13(4):e0194988, 2018)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮内環境が成人期のNon-communicable disease (NCDs)発症リスク因子となるDevelopmental Origins of Health and Disease (DOHaD)学説が注目されている。本研究成果から、胎盤病理所見は乳幼児期の体重と体格の予測因子として有用である可能性が明らかとなった。今後の研究の発展により、胎盤病理所見がNCDs発症リスクの予測因子として有用である可能性が明らかとなることが期待される。NCDs発症ハイリスク群の同定が可能となれば、早期介入による先制医療を開発する端緒となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to investigate the relationship between placental pathological findings and physiological development during the neonate and infantile periods. Study participants were 258 infants from singleton pregnancies enrolled in the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study) whose placentas were stored in our pathological division. They were followed up from birth to 18 months of age. Physiological development (body weight and the ponderal index [PI]) was assessed at 0, 1, 4, 6, 10, 14, and 18 months. Placental blocks were prepared by random sampling Mixed model analysis with the use of the xtmixed command by the generic statistical software, Stata version 13.1., identified 'Accelerated villous maturation' and 'Maternal vascular malperfusion' as significant predictors of a lower body weight and 'Deciduitis' as a significant predictor of a small PI, throughout the first 18 months of life.

研究分野：周産期医学

キーワード：胎盤 病理 乳児 DOHaD 体格 体重

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胎児期（子宮内環境）が成人期の心血管障害、糖尿病、慢性呼吸器疾患、精神疾患などの Non-communicable disease (NCDs) 発症リスク因子となる Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説が注目されている。胎盤は胎児にエネルギー、栄養素や酸素を供給し子宮内環境の維持に重要な役割を果たす。胎児合併症や母体合併症において特異的な胎盤病理所見を示すことが既に確立している（臨床胎盤学、有澤正義、2013）。"Barker 仮説" の提唱者である David Barker 博士は、胎盤の多様な変化が NCDs の発症リスク因子形成に重要な役割を果たす可能性を想定し "Placental programming of chronic disease" という概念を提唱している (Placenta. 34:841, 2013)。しかし、胎盤病理所見と児の長期的な予後との関わりは十分に解明されていない。

### 2. 研究の目的

胎盤病理所見が児の成長後の NCDs 発症の予知マーカーとして有用である可能性を想定し、前向き出生コホート研究 Hamamatsu Birth Cohort (HBC) を用いて基礎的な検討を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究計画は研究協力者の土屋賢治博士らに研究代表者伊東宏晃らが協力してきた前向き出生コホート研究 Hamamatsu Birth Cohort (HBC) にエントリーした妊婦から生まれた児を対象とする (Tuchiya K, Itoh H 他 J Dev Orig Health Dis 1;158, 2010)(Tuchiya K, Itoh H 他 Int J Epidemiol 2015 in press)。2007年12月から2011年6月までの間に浜松市内の1258名の妊婦をエントリーし、出生した児を現在もフォローアップしているが、95%以上という高いフォローアップ率を維持している。同意を得られた単胎児258名の胎盤は出生直後に一塊としてホルマリン固定し真空パックに保存されており、今回はこの胎盤の病理所見を検討し、出生児258名の生後1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40, 54ヶ月における発育・発達との関連を調査した。

胎盤の病理診断は、Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement (Arch Pathol Lab Med 2016) に従って3名の医師によって行った。

### 4. 研究成果

今回の研究計画では、胎盤病理所見は胎児発育、発達への予知マーカーとして有効であるという仮説を想定した。浜松出生コホート研究(HBC)に参加した1,200人の妊婦の中で、胎盤全体がホルマリンシールされて保存されていた単胎妊娠258例に対して後方視的な検討を行った。

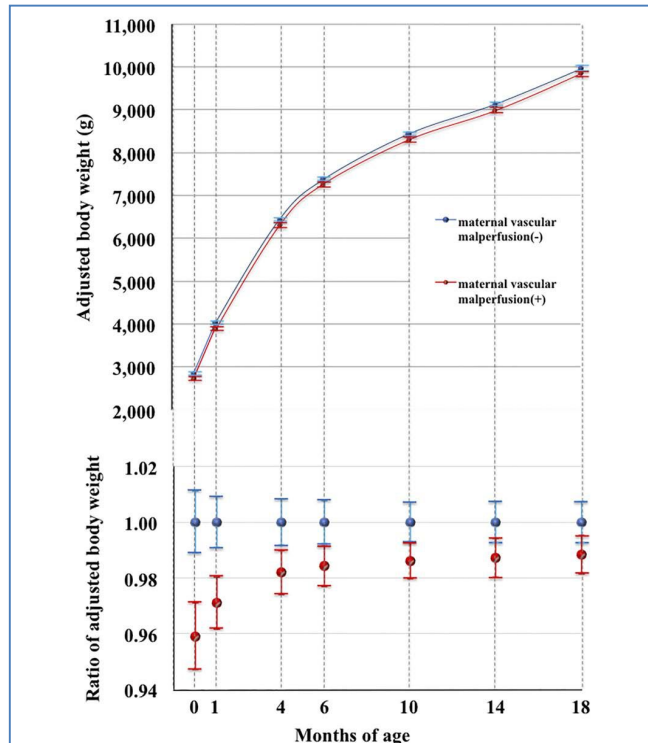


図1:胎盤病理所見'Maternal vascular malperfusion'は乳児期の体重低値の予想因子である

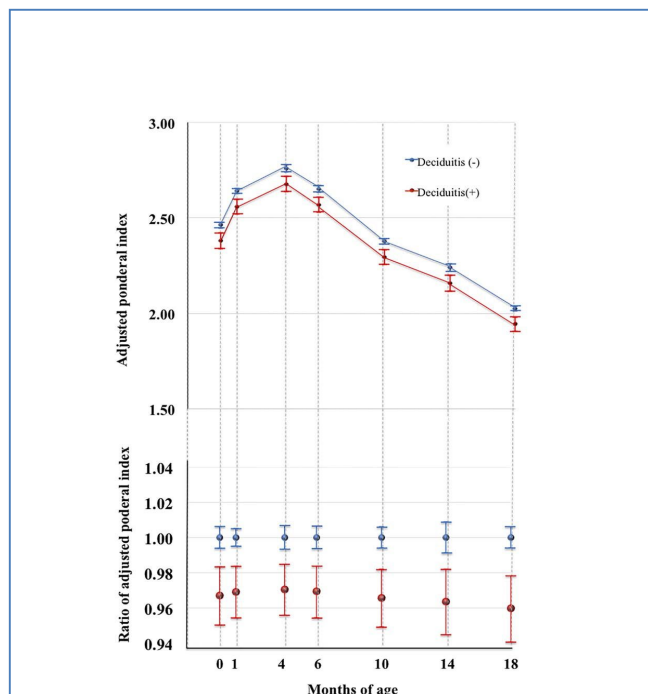


図2:胎盤病理所見'Deciduitis'は乳児期のtやせ体格(低Ponderal index値)の予想因子である

Mixed Model解析の結果、胎盤病理のAccelerated villous maturation' ならびに 'Maternal vascular mal-perfusion' を認めた場合は、少なくとも生後18ヶ月までの間において、体重増加が低値であることが有意に予見できることが明らかとなった (図1)。

一方、胎盤病理の 'Deciduitis' を認めた場合は、少なくとも生後18ヶ月までの間において、ponderal index [PI]が低値、やせ体格であることが有意に予見できることが明らかとなった (図2)。このように、胎盤病理所見が、正常後の体重増加や体格の予見因子として有用である可能性が明らかとなった。この研究成果をPLoS One誌に発表した(PLoS One,10;13(4): e0194988, 2018)。

さらに、女児において出生体重/胎盤重量比 (F/P比)が高いことは、乳児期にアトピーに罹患するリスクを予見することが明らかとなり、論文投稿準備中である。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 23 件)

1. Uchida T, Kanayama N, Mukai M, Furuta N, **Itoh H**, Suzuki H, Niwayama M. Examiner's finger-mounted fetal tissue oximetry: a preliminary report on 30 cases. **J Perinat Med** 44(7):745-749, 2016
2. Takagai S, Tsuchiya KJ, **Itoh H**, Kanayama N, Mori N, Takei N on behalf of HBC Study Team. Cohort Profile: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). **Int J Epidemiol**. 45(2):333-342, 2016
3. Akinaga C, Uchizaki S, Kurita T, Taniguchi M, Makino H, Suzuki A, Uchida T, Suzuki K, **Itoh H**, Tani S, Sato S, Terui K. Randomized double-blind comparison of the effects of intramyometrial and intravenous oxytocin during elective cesarean section. **J Obstet Gynaecol Res**. 42(4):404-409, 2016, (doi: 10.1111/jog.12926).
4. Sato R, Tsuchiya KJ, Matsuzaki H, Takei N, **Itoh H**, Kanayama N, Suda T, Watanabe H, Ohashi T, Tanaka M, Nishimura S, Maekawa M; HBC study group. Fetal environment and glycosylation status in neonatal cord blood: A comprehensive mass spectrometry-based glycosylation analysis. **Medicine (Baltimore)**. 95(14):e3219, 2016 (doi: 10.1097/MD.0000000000003219)
5. Oda T, **Itoh H**, Kawai K, Oda-Kishimoto A, Kobayashi T, Doi T, Uchida T, Kanayama N. Three successful deliveries involving a woman with congenital afibrinogenaemia –conventional fibrinogen concentrate infusion vs. "as required" fibrinogen concentrate infusion based on changes in fibrinogen clearance– **Haemophilia**. 22(5):e478-81, 2016
6. Mukai M, Kashiwagi Y, **Itoh H**, Furuta N, Murakami H, Tamura N, Uchida T, Suzuki K, Sugimura M, Kanayama N. Comparison between enoxaparin sodium and unfractionated heparin administered within 24 hours of cesarean section. **Hypertens Res Preg**. 4:16-23, 2016
7. Kawai E, Takagai S, Takei N, **Itoh H**, Kanayama N, Tsuchiya JK, for HBC Study Team. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. **Infant Behav Dev**. 46:33-45, 2017
8. Harauchi S, Osawa T, Kubono N, **Itoh H**, Naito T, Kawakami J. Transfer of vaginal chloramphenicol to circulating blood in pregnant women and its relationship with their maternal background and neonatal health. **J Infect Chemother** 23(7): 446-445, 2017 (PMID: 28433607)
9. Takeda S, Takeda J, Murakami K, Kubo T, Hamada H, Murakami M, Makino S, **Itoh H**, Ohba T, Naruse K, Tanaka H, Kanayama N, Matsubara S, Sameshima H, Ikeda T. Annual Report of the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology 2015: Proposal of urgent measures to reduce maternal deaths. **J Obstet Gynaecol Res**. 43(1):5-7, 2017 (PMID: 28074548)
10. Morikawa M, Suzuki H, Obata-Yasuda M, Kassai M, **Itoh H**, Ohkuchi A, Hamada H, Aoki S, Kanayama N, Minakami N. Association of antenatal antithrombin activity with perinatal liver dysfunction: prospective multicenter study. **J Gastroenterol Hepatol** 32(7); 1378-1386, 2017 (PMID: 28012194)
11. Iwashima S, Ishikawa T, **Itoh H**. Reproductive technologies and the risk of congenital heart defects. **Hum Fertil**. 20(1); 14-21, 2017
12. Mukai M, Uchida T, **Itoh H**, Suzuki H, Niwayama M, Kanayama N. Tissue oxygen saturation levels from fetus to neonate. **J Obstet Gynaecol Res**. 43(5); 855-859, 2017. (PMID: 28168777)
13. Sekii K, Yaguchi C, **Itoh H**. The correlation of morphological and thrombotic villous arterial lesions with fetal Doppler echocardiographic measurements in the placentas of low-risk term pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**. 223; 39-45, 2018
14. Matsuda Y, Itoh T, **Itoh H**, Ogawa M, Sasaki K, Kanayama N, Matsubara S. Impact of placental weight and fetal/placental weight ratio Z score on fetal growth and the perinatal outcome. **Int J Med Sci** 15(5): 484-491, 2018.

15. Yaguchi C, **Itoh H**, Tsuchiya JK, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, Matsumoto M, Jeenat UF, Muramatsu-Kato K, Kohmura-Kobayashi Y, Tamura N, Sugihara K, Kanayama N. Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). **PLoS One** 13(4):e0194988, 2018.
16. Kawai K, **Itoh H**, Furuta-Isomura N, Kanayama N. Maternal diaphragmatic hernia during mid-pregnancy **BMJ** 2018; 362 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2688>
17. Matsuya OM, Sugihara K, Yaguchi C, **Itoh H**, Kitamura H, Kanayama N, Arahori K. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with aromatase cytochrome P450 expression in a postmenopausal woman: a case study with literature review. **Eur J Gynaecol Oncol** 39(5): 838-842, 2018
18. Kawai K, **Itoh H**. Congenital cytomegalovirus infection. **New Engl J Med** 379(13):e21 2018
19. Oda T, Tamura N, Shen Yi, YKohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura, N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, **Itoh H**, Kanayama N. Amniotic fluid as a potent activator of blood coagulation and platelet aggregation: Study with rotational thromboelastometry. **Thromb Res** 172:142-149, 2018
20. **Itoh H**, Kohmura-Kobayashi Y, Kawai K, Kanayama N. Multiple causative factors underlie low birthweight. **Science** (eLetter : 14 October 2018) <http://science.sciencemag.org/content/361/6401/440/tab-e-letters>
21. Matsuda Y, Itoh T, **Itoh H**, Ogawa M, Sasaki K, Kanayama N, Matsubara S. Impact of placental weight and fetal/placental weight ratio Z score on fetal growth and the perinatal outcome. **Int J Med Sci** 15(5):484-491, 2018
22. Matsuya-Ogawa M, Shibata T, **Itoh H**, Murakami H, Yaguchi C, Sugihara K, Kanayama N. Oncoprotective effects of short chain fatty acids on uterine cervical neoplasia. **Nutr Cancer** 5:1-8, 2019
23. Itoh T, Matsuda Y, **Itoh H**, Ogawa M, Sasaki K, Kanayama N. Intrauterine fetal and neonatal death between small for date and non-small for date in small for gestational age infants **Int J Med Sci** 2019 *in press*

〔学会発表〕(計 19 件)

1. 平成 28 年 5 月 11 日 第 86 回日本衛生学会学術総会 旭川 自由集会 招請講演 「妊婦のエネルギー摂取不足と成長後の児の脂肪肝発症リスク」 **伊東宏晃**
2. 平成 28 年 5 月 14 日 第 119 回日本小児科学会学術集会 札幌 総合シンポジウム 「妊婦のエネルギー摂取不足が成長後の児の脂肪肝発症リスクに及ぼす影響の解析」 **伊東宏晃**
3. 平成 28 年 5 月 19 日 第 59 回糖尿病学会学術集会 京都 会長特別企画 「先制医療：DOHaD 学説の視点から」 **伊東宏晃**
4. 平成 28 年 7 月 23 日 第 5 回日本 DOHaD 研究会学術集会 東京 シンポジウム 「ニュージーランド、日本 2 国間の DOHaD 研究協力の取り組みーオークランド大学 Liggins 研究所と連携する重要性ー」 **伊東宏晃**
5. 平成 28 年 7 月 29 日 第 56 回日本先天異常学会学術集会 姫路 シンポジウム 「Undernourishment *in utero* and Hepatic Steatosis in Later Life; A Possible Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress」 **伊東宏晃**
6. 平成 28 年 9 月 4 日 第 29 回静岡県母性衛生学会学術集会 静岡 特別講演 「妊婦の栄養摂取と次世代の健康」 **伊東宏晃**
7. 平成 28 年 9 月 8 日 第 63 回日本栄養改善学会学術集会 青森 シンポジウム 「産科医から管理栄養士、栄養士の皆様へお伝えしたいこと」 **伊東宏晃**
8. 平成 28 年 11 月 7 日 第 27 回日本成長学会学術集会 米子 ランチョンセミナー 「SGA とメタボリックシンドローム発症リスクー胎生期低栄養マウスモデルの検討からー」 **伊東宏晃**
9. 平成 28 年 10 月 22 日 第 4 回周産期・母子保健研修会 金沢 特別講演 「胎生期の栄養環境と児の長期的な健康について」 **伊東宏晃**
10. 平成 28 年 12 月 17 日 第 2 回日本産科婦人科遺伝診療学会 京都 教育講演 「胎生期の環境と epigeneticsーDOHaD 学説の視点からー」 **伊東宏晃**
11. 平成 29 年 3 月 28 日 第 94 回日本生理学会大会 浜松 シンポジウム 「Undernourishment in utero and hepatic steatosis in later life; a possible involvement of endoplasmic reticulum stress」 **伊東宏晃**
12. 平成 29 年 8 月 27 日 第 6 回日本 DOHaD 学会学術集会 東京 ランチョンセミナー 「妊婦のエネルギー摂取不足と成長後の児の脂肪肝発症リスクの関わり」 **伊東宏晃**
13. 平成 30 年 4 月 28 日 第 91 回日本内分泌学会学術総会 宮崎 シンポジウム 「妊婦のエネルギー摂取不足が成長後の児の脂肪肝発症リスクに及ぼす影響の解析：エピゲノムの変容からのアプローチ」 **伊東宏晃**
14. 平成 30 年 6 月 28 日 第 15 回山口県胎児診断治療研究会 宇部 特別講演 「妊娠管理の視点から児の長期的な予後を考える」 **伊東宏晃**
15. 平成 30 年 8 月 17 日 第 9 回日本 DOHaD 学会学術集会 東京 教育講演 「DOHaD にお

ける膵臓、肝臓およびインスリン抵抗性：妊娠糖尿病の管理の視点から先制医療を考える  
**伊東宏晃**

16. 平成 30 年 9 月 15 日 SGA nordiscience conference in 東京 (1 回目) 特別講演 「発達期における非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)発症リスクの形成」 **伊東宏晃**
17. 平成 30 年 10 月 6 日 第 40 回日本臨床栄養学会総会・第 39 回日本臨床栄養協会総会第 16 会大連合大会 名古屋 教育講演 「妊婦のエネルギー摂取不足と成長後の児の脂肪肝発症リスクの関わり」 **伊東宏晃**
18. 平成 30 年 10 月 20 日 SGA nordiscience conference in 東京 (2 回目) 特別講演 「発達期における非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)発症リスクの形成」 **伊東宏晃**
19. 平成 30 年 10 月 27 日 SGA nordiscience conference in 大阪 (3 回目) 特別講演 「発達期における非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)発症リスクの形成」 **伊東宏晃**

〔図書〕(計 2 件)

1. **Itoh H**, Kanayama N. Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD); Perspective toward Preemptive Medicine. In “Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics”, Konishi I eds, pp237-250, Springer Nature, Singapore, ISBN 978-981-10-2488-7. 2017
2. **Itoh H**, Kanayama N. Developmental Origins of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. In “ Developmental Origins of Health and Disease: From Biological Basis to Clinical Significance”, Advances in Experimental Medicine and Biology, Kubota K eds, pp29-40, Springer Nature, Singapore, ISBN 978-981-10-5525-6. 2017

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：谷口 千津子

ローマ字氏名：Yaguchi Chizuko

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：特任助教

研究者番号：20397425

### (2) 研究分担者

研究分担者氏名：磯村(古田) 直美

ローマ字氏名：Isomura (Furuta) Naomi

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：診療助教

研究者番号：80647595

### (3) 研究協力者

研究協力者氏名：土屋 賢治

ローマ字氏名：Tsuchiya Kenji

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：子どものこころの発達研究センター

職名：特任教授

研究者番号：20362189