課題名　C-1006 妊婦の環境由来化学物質への曝露が胎盤栄養素輸送に与える影響の研究

課題代表者名　柴田 英治 （産業医科大学 エコチル調査産業医科大学サブユニットセンター特任准教授）

研究実施期間　平成22～24年度

累計予算額　19,031千円（うち24年度4,838千円）
予算額は、間接経費を含む。

本研究のキーワード（5～10個以下程度）　環境化学物質、胎盤、栄養素輸送、子宮内胎児発育遅延、アミノ酸輸送、ポリ塩化ビフェニル、胎盤増殖因子、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病

研究体制
（1）環境由来化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響の研究（産業医科大学）
（2）胎盤のアミノ酸・糖輸送活性および低酸素障害に関する研究（産業医科大学）

研究概要

1．はじめに（研究背景等）

近年、わが国では様々な環境政策がなされ、環境汚染は減少していると考えることが多い。しかしながら、近隣諸国の急速な産業化に伴い、大気・海・輸入食料などを媒介として曝露をもたらす“外からの”環境汚染問題や、重金属やダイオキシン類のように、環境中や生体内で分解速度の遅い化学物質の人体内への蓄積による影響が危惧されている。また、胎児期や学童期の未成熟な器官は、極微量の化学物質曝露によっても影響を受け易い。ところが、胎児や学童期に必要とされる環境基準が明確でなく、胎児や学童の発育・発達に影響する環境要因やその作用について明らかにし、このような時期に見合う適切な環境基準を作成することが急務となっている。

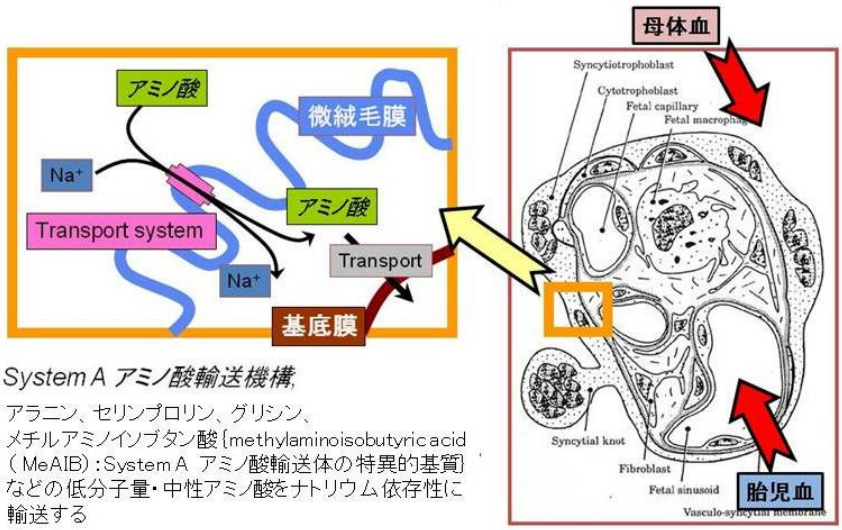


図1：胎盤バリアと栄養素輸送機構（アミノ酸輸送機構について）

子宮内胎児発育遅延は周産期死亡率の増加、精神神経発達障害、また将来の生活習慣病発症のリスク因子である。また、正常な胎児発育は胎盤の栄養素輸送機能に強く依存している。従来、子宮内胎児発育遅延は子宮胎盤血流量の減少による母体から胎児への酸素・栄養素の供給量低下が主病態とされてきた。しかしながら、近年、無機物質（重金属）、残留性有機汚染物質(POPs)類、農薬などの環境由来化学物質の妊婦への曝露と出生体重減少（子宮内胎児発育遅延）との関連が報告されている。様々な環境化学物質の胎児毒性については、胎盤を通過し胎児に直接到達した化学物質の影響について論じられている報告が多い。しかしながら、化学物質は胎盤通過性がなくても胎盤の母体面（合胞体栄養膜細胞層）に到達し胎盤機能を修飾することによって、間接的に胎児に悪影響を与え得る（図1照）。また、病的に胎児発育が制限されている子宮内胎児発育遅延児では、将来様々な小児疾患（先天性奇形・周産期死亡率の上昇・胎児機能不全・学習障害・多動・注意欠

陥障害・神経学的異常・生活習慣病）の有病率が高いことが報告されている。さらに、子宮内胎児発育遅延児の胎盤では糖・アミノ酸輸送活性そのものが低下していることも示されている。これらは、胎盤の糖・アミノ酸輸送活性が、子宮胎盤血流障害のみでなく、環境因子（環境化学物質）によって修飾されていることを示唆している。

そこで我々は、環境化学物質は、胎盤栄養素輸送障害により胎児発育を制限するという研究仮説をここに提案した。

2．研究開発目的

子宮内胎児発育遅延は、胎盤機能障害（栄養素輸送障害）が主病態と考えられており、環境化学物質が与える胎児・小児疾患の研究においては胎盤機能評価が極めて重要であり、本調査は、我が国の「エコチル調査」においても重要な役割を果たすと考えられる。古くより子宮内胎児発育遅延の主病態は母体から胎児への血液供給量低下であることが指摘されているが、そのような病態に加えて、環境化学物質（環境因子）が、母児生体内でどのようなレベルで存在しどのように胎児発育（胎盤栄養素輸送）を制限しているのか調べることを本研究の目的とした（図2照）。また、環境化学物質により胎児発育制限を受けた胎児が、将来様々小児疾患（先天性奇形・周産期死亡率の上昇・胎児機能不全・学習障害・多動・注意欠陥障害・神経学的異常・生活習慣病など）を発症し易いのか否か調査することを最終目的とした。

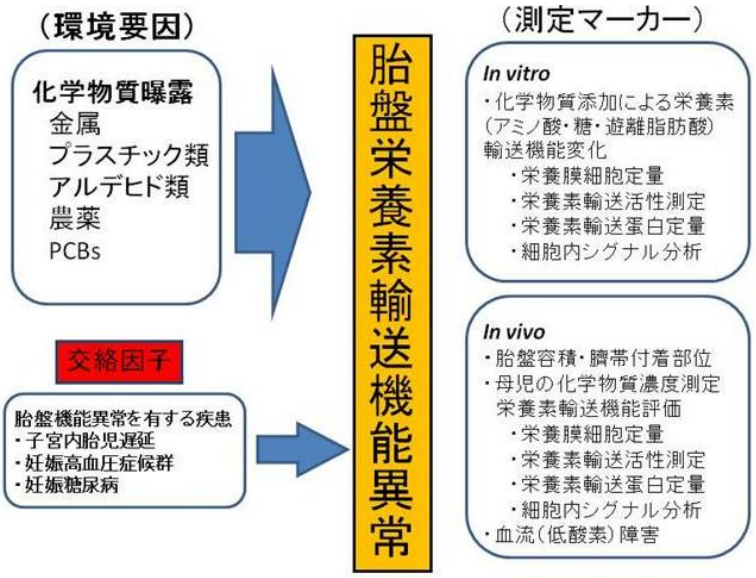


図2：研究の目的・概要

3．研究開発の方法

（1）環境由来化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響の研究

1） 環境化学物質が、実際に母児生体内でどのようなレベルで存在するか明らかにするため、妊娠末期の分娩時（9症例）に採取された母体静脈血・尿、臍帯静脈血中の金属（鉛、水銀、ヒ素、カドミウム）および農薬（DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤：フェンパレレート、シペルメトリン、ペルメトリン）濃度について原子吸光法で分析したが、多くが測定感度以下であったため金属元素分析法をICP-Ms法に変更した。また、分析項目は血液26元素、尿14元素について分析した。その結果と、妊娠・胎児・新生児の臨床情報、胎盤栄養素輸送機能との関連を分析した。

2） 北九州地区のエコチル調査パイロット調査で得られた55症例の妊娠・分娩データ、職業歴、胎盤機能、胎盤の低酸素指標として胎盤由来蛋白である胎盤増殖因子（PlGF：Placental Growth Factor）、可溶性血管内皮増殖因子受容体タイプ1（sFlt-1：Soluble-VEGF-Receptor-1）の発現をウエスタンブロット法、ELISA法で測定した。これらの測定データと国立環境研究所で測定された妊娠中の母体血および分娩時に採取された母体血・臍帯血中の環境化学物質（PCBなどのダイオキシン類、DDT、残留有機汚染物質、農薬）濃度との相関関係について分析した。

3） 過去の文献報告や我々のこれまでのin vitroにおける分析の結果、様々な環境化学物質の中で胎盤栄養素輸送機能に影響を与える化学物質を抽出した。アルデヒド類ではGlutaraldehyde（グルタルアルデヒド）、*p*Formaldehyde（パラホルムアルデヒド）、Acetaldehyde（アセトアルデヒド）について、金属元素では、Arsenic（ヒ素）、Cadmium（カドミウム）、Methyl Mercury（メチル水銀）、プラスチック樹脂ではToluene Diisocyanate（トリレンジイソシアネート）、Phthalic Anhydride（無水フタル酸）、Methyl Acrylate（メチルアクリレート）、Acrylamide（アクリルアミド）について、それぞれの物質がSystemAアミノ酸輸送活性に与える影響を詳細に分析した。また、その影響がどのようなメカニズムで起こっているのか分析した（培養液中の乳酸脱水素酵素濃度を測定した。また培養絨毛に化学物質を添加し胎盤栄養素輸送蛋白の分子構造の変化についてウエスタンブロット法で調べた）。

（2）胎盤のアミノ酸・糖輸送活性および低酸素障害に関する研究

1） 胎盤採取・保存・基本データ取得・胎盤形態学的分析
　エコチル調査「パイロット調査」の55症例の胎盤の試料採取及び画像解析による形態学的検討を行った。
-試料採取・保存方法-
(i) 妊娠・分娩・胎盤の基礎データ取得【母体年齢、分娩週数、分娩方法、出生児体重、妊娠週数で補正された出生体重パーセンタイル値、胎盤重量、胎盤体積（面積、厚み）、臍帯付着部位など】
（ⅱ） 分娩後、直ちに採取し液体窒素で凍結した胎盤組織２つ（3X3X3cm）を-70℃で保存。
（ⅲ） ホルマリン固定した胎盤片｛胎盤組織２つ（3X3X3cm）｝及びそのパラフィン包埋（薄切切片作成）。
・胎盤の画像解析による形態学的検討項目。
イ）胎盤栄養膜細胞の定量化
ロ）胎盤血栓・梗塞範囲の定量化
ハ）絨毛間腔（胎盤内の母体血流スペース）の定量化
ニ）末梢絨毛の発達度の評価
ホ）絨毛膜羊膜炎の有無
へ）螺旋動脈再構築障害の評価

2） 胎盤におけるラパマイシンの哺乳類標的(mammalian target of rapamycin: mTOR)シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討
　近年、化学物質や低酸素などの環境ストレスに反応して細胞内におけるタンパク合成をコントロールするmTORシグナリングが重要視されている。胎盤におけるmTORシグナリングについては、胎児発育にも深く関与していることが近年報告されている。55症例の胎盤のL型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）、B°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）、mTORシグナリング（mTOR、S6K、リン酸化-S6K：mTORシグナル活性化）の発現の程度をウエスタンブロット法で分析した。

3） 胎盤におけるPlGF(Placental Growth Factor)、sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor-1)の発現の検討
　環境化学物質の胎盤栄養素輸送機能への影響が胎盤低酸素障害に関連しているか否か知るために、胎盤低酸素の指標として胎盤（n=55）中のPlGF、sFlt-1をELISA法（R&D社）で測定定量した。

4） 正常・妊娠高血圧症候群（PIH）・子宮内胎児発育遅延（IUGR）・妊娠糖尿病/糖尿病合併妊娠（GDM/DM）の胎盤におけるMammalian target of rapamycin (mTOR) シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討
　近年、胎盤におけるmTORシグナリングが胎児発育に深く関与していることが報告されている。我々は、胎盤機能障害に基づき胎児発育が制限されているIUGR（10例）やPE（10例）、また逆に胎児発育が異常に亢進した妊娠糖尿病（10例）の胎盤におけるmTORシグナリングについて分析し、正常妊娠（10例）と比較検討した。アミノ酸輸送蛋白の胎盤における発現についてはIUGRとの関連が深いL型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）について免疫組織学的に分析した。

5） エコチル調査本調査における総合的胎盤栄養素輸送機能機能評価
平成24年度より北九州市八幡西区においてエコチル調査本調査でリクルートされた参加者（約600例：詳細調査対象者は約30人程度の見込み）の胎盤絨毛のアミノ酸輸送活性などの胎盤総合的栄養素輸送機能評価を行いそのデータを蓄積する。今後本調査のデータ固定がなされ妊娠・分娩時の臨床データや小児疾患との関連性を解析する。

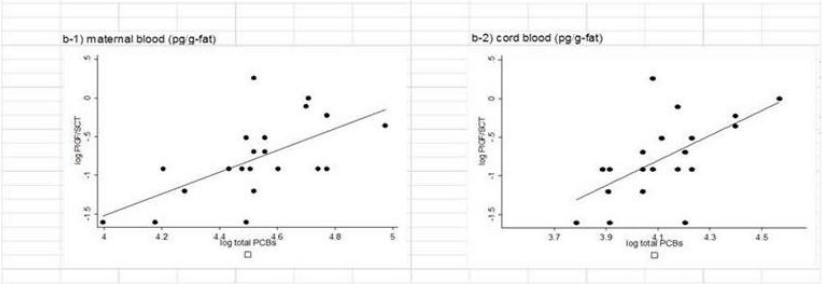
4. 結果及び考察

（1）環境由来化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響の研究

1） 妊娠末期の分娩時（9症例）に採取された母体尿及び静脈血、臍帯静脈血中の化学物質濃度と胎盤栄養素輸送機能活性の関連
　原子吸光法により9例中7例の母体静脈血および全臍帯静脈血において水銀が検出された。水銀においては母体血中よりも胎児血中で濃度が高い傾向であった。カドミウムは母体尿で検出されたが、胎児血では検出されなかった。水銀、カドミウムともに基準値以下であった。鉛、ヒ素や農薬（DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤）は、全ての生体試料において測定限界以下であった。金属測定法をICP-Ms法に変更し、妊婦・胎児（臍帯血）9例（内1例は子宮内胎児死亡、1症例は重症妊娠悪阻のため人工妊娠中絶）の金属濃度ついて分析した。分析項目は血液26元素、尿14元素について分析した。ICP-Ms法ではより多くの元素について一度に測定可能であり、かつ測定感度が高く全症例で測定値が得られた。また、同じ症例の総合的胎盤栄養素輸送機

能についても詳細に分析し、胎盤アミノ酸輸送活性と関連性のある母体・胎児因子について分析した。その結果、母体妊娠前BMI、胎盤重量、臍帯血カリウム濃度、マンガン濃度、鉛濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な負の相関があり、臍帯血カルシウム濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な正の相関性が認められた。

2）北九州地区のエコチル調査パイロット調査55例の胎盤機能と化学物質の相関の研究平成23年度に北九州地区のエコチル調査パイロット調査で得られた55症例の妊娠・分娩データ、胎盤機能測定データ、胎盤の低酸素指標として胎盤由来蛋白であるPlacental Growth Factor (PIGF)、Soluble-VEGF-Receptor 1(sFlt-1)の胎盤中濃度と国立環境研究所で測定された妊娠中の母体血および分娩時に採取された母体血・臍帯血中の環境化学物質（PCBなどのダイオキシン類、DDT、残留有機汚染物質、農薬）濃度との相関関係について解析を行った。エコチル調査パイロット調査参加者の22人（正常妊娠）の母体・臍帯血のPCBs濃度測定が行われ、胎盤栄養素輸送機能との相関関係を解析した。その結果、PCBsは母体血で臍帯血より有意に高い傾向にあり、分子量が大きいPCBほど胎盤を通過し難い傾向にあった。母体・臍帯血液中のPCBs濃度上昇に伴い、胎児栄養化を担う合胞体栄養膜細胞（ST: Syncytiotrophoblast）が減少することを世界で先駆けて発見し、PCBs曝露による胎児発育制限機構の1つの可能性を見出した（図3照）。また、PCBs濃度上昇に伴い胎盤血管新生に寄与するPIGF産生は亢進していることを発見した。これは正常妊娠における胎盤の適応機能を反映していると考えられた。化学物質曝露による胎児発育制限には特有のPIGF、sFlt1プロファイルが存在することが示唆された。PCBs曝露が出生体重を減少させることは疫学的調査で明らかになりつつあるが、そのアンダーラインメカニズムはこれまで全くの未解決であった。今回我々は血液中のPCBs濃度上昇に伴い、胎児栄養化を担う合胞体栄養膜細胞が減少することを世界ではじめて発見し、PCBs曝露による胎児発育制限機構を明らかにした。また、PCBs濃度上昇に伴い胎盤血管新生に寄与するPIGF産生は亢進していることを発見した。これは正常妊娠における胎盤の適応機能を示唆すると考えている。化



PIGF / ST a,b

	Coefficient	SE	P value
Total PCBs (pg/g-fat) in maternal blood	2.86	0.82	0.003
Total PCBs (pg/g-fat) in cord blood	3.74	0.88	0.001

a) N=21
b) z-score transformation was performed.
P values were obtained by multivariate regression model.
Coefficient= regression coefficient
SE: standard error

正常妊娠ではPCBs濃度が上昇するほど合胞体栄養膜細胞は減少し、PIGFは上昇している。

図3：PCBs濃度とPIGF/STとの関連

pesticide chemicals	Maternal blood (n=22) pg/g-fat		Cord blood (n=22) pg/g-fat		P value
	Median	(95%CI)	Median	(95%CI)	
p,p'-DDE	40000	(36830,60882)	15500	(7278,12638)	<0.0001
o,p'-DDT	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
p,p'-DDT	2400	(1942,2936)	805	(559,932)	0.0003
cis-Chlordane	120	(111,137)	195	(183,226)	<0.0001
trans-Chlordane	135	(125,183)	280	(263,332)	<0.0001
oxychlordane	3900	(3271,4788)	1850	(1657,2331)	<0.0001
cis-Nonachlor	1050	(906,1350)	330	(360,551)	<0.0001
trans-Nonachlor	8050	(6774,10822)	2600	(2680,4024)	<0.0001
Dieldrin	1300	(1104,2493)	990	(882,1506)	0.0124
cis-Heptachlorepoxide	890	(874,1432)	515	(583,1071)	0.0022
HCB	6050	(5176,7452)	3580	(3243,4901)	0.0036
β-HCH	11000	(11507,22261)	6500	(6027,12950)	0.0214
Mirex	490	(385,542)	N.D	N.D	N.D
ToxapheneParlar-26	280	(203,339)	N.D	N.D	0.0588
ToxapheneParlar-50	410	(361,532)	80	(114,199)	0.0009

P values were obtained by Mann-Whiteny U test.
o,p'-DDD, *o,p'*-DDE, Aldrin, Endrin, Heptachlor, *trans*-Heptachlorepoxide, *α*-HCH, *δ*-HCH, ToxapheneParlar-40, ToxapheneParlar-41, ToxapheneParlar-44, ToxapheneParlar-62 were not detectable in both maternal and cord blood samples. *p,p'*-DDD, *γ*-HCH were detectable few sample sets, statistics not performed (N.D.).

図4：母体血・臍帯血中の農薬化学物質濃度（pg/g-fat）

	ST			PlGF			sFlt1		
	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value
cis-Nonachlor (pg/g-fat)in maternal blood	0.005	0.02	0.807	0.0004	0.0002	0.016	-0.0001	0.0002	0.903
cis-Nonachlor (pg/g-fat)in cord blood	0.073	0.048	0.151	0.0012	0.0003	0.002	-0.0003	0.0006	0.641
trans-Nonachlor (pg/g-fat)in maternal blood	-0.0001	0.0019	0.961	0.0001	0.0001	0.150	0.0001	0.0001	0.594
trans-Nonachlor (pg/g-fat)in cord blood	0.0055	0.0066	0.419	0.0001	0.0001	0.024	0.0001	0.0001	0.899
HCB (pg/g-fat) in maternal blood	0.001	0.004	0.783	0.0001	0.00003	0.003	-0.0001	0.0001	0.740
HCB (pg/g-fat) in cord blood	0.009	0.007	0.198	0.0002	0.00003	<0.001	-0.0001	0.0001	0.451

*N=21 P values were obtained by multivariate regression model. Coefficient: regression coefficient SE: standard error

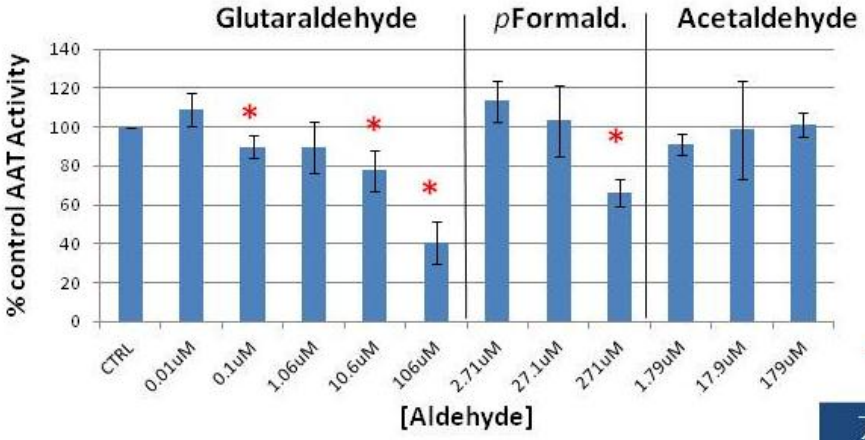
図5：ST, PIGF, sFlt1 と 農薬の関係

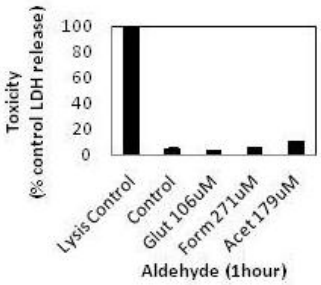
学物質曝露による胎児発育制限には特有のPIGF、sFlt1プロファイルが存在することが示唆され、臨床応用の可能性が示唆された。PCBsは低濃度でも、胎盤栄養素輸送機能への生物学的活性が高く、妊婦への曝露は極力避けるべきである。さらに、PCBsと同様に農薬と胎盤機能に関して解析を行った。クロルデン類のtrans-Chlordane以外のすべての農薬において、母体血中の農薬濃度は臍帯血中の農薬濃度と比較し、有意に高い値を示した（図4参照）。 また、母体血・臍帯血中のクロルデン類であるcis-Nonachlor、trans-Nonachlor、ヘキサクロロベンゼン（HCB）濃度とPIGFは有意な関係が認められた（図5参照）。農薬に対する胎盤のバリア機構は強いと考えらたが、胎盤は農薬曝露に対してPIGF産生を増加させる生物活性を有することが示唆された。

また、有職者群：妊娠中も職業に従事している有職者（n=15）と非有職者群：専業主婦（n=30）との間おいて胎盤基礎データおよび胎盤機能について比較検討した。有職者群においては胎盤重量と栄養膜細胞容積が減少傾向にあった。両群間に分娩週数や出生児体重に有意差は認めなかった。また、胎盤の低酸素指標であるPIGFやsFlt-1の発現にも有意差を認めなかった。

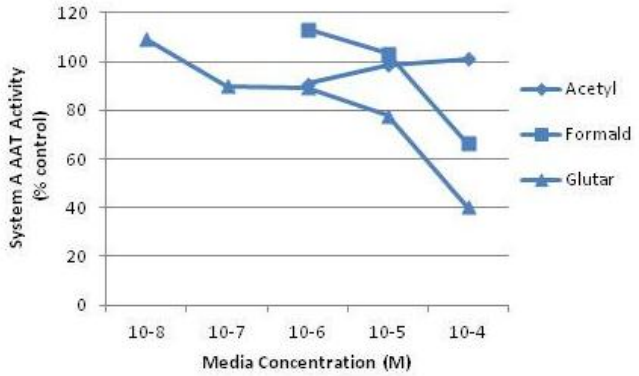
3） 環境化学物質がSystemAアミノ酸輸送活性に与える影響（図6-9）

in vitroにおいてアルデヒド類、金属元素、プラスチック樹脂原料は、60分間の培養絨毛片への曝露によってSystemAアミノ酸輸送活性を有意に低下させた（n=12）。





* P> 0.05 vs. control

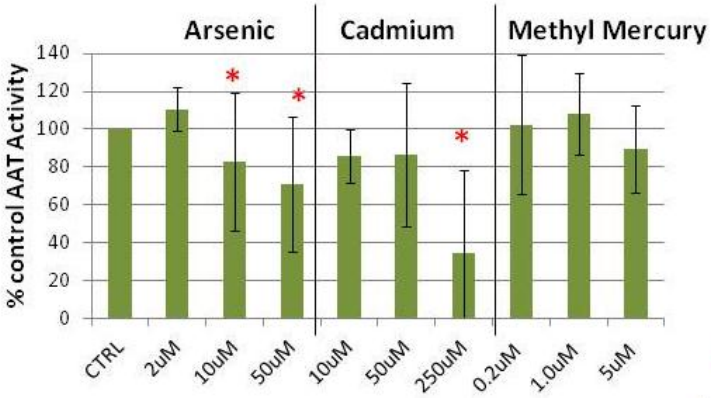


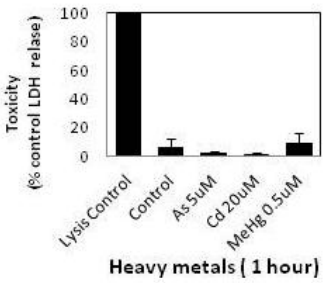
アルデヒド類曝露 (1 hour)	% decrease in AAT / log^{10} increase in chemical expo.*
Glutaraldehyde	44.2
*p*Formaldehyde	11.5
Acetaldehyde	< 0

* Chemical effect was estimated across experimental range graphed here.

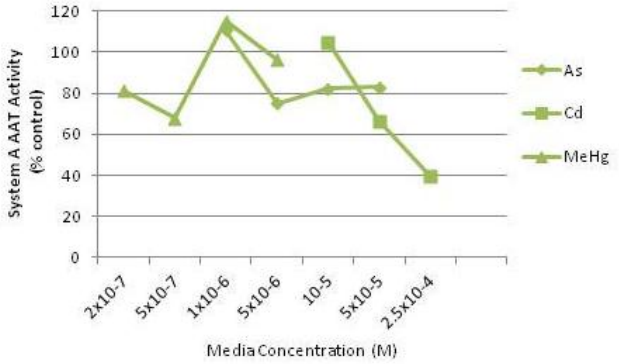
図６：アルデヒド類によるアミノ酸輸送障害

図6左上部の棒グラフに示すようにグルタルアルデヒドは比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。ホルムアルデヒドは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アセトアルデヒドは変化させなかった。図6右上部の棒グラスに示すように全てのアルデヒド類は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。アルデヒド類添加による細胞障害性が低いことが示された。図6下部に示すようにグルタルアルデヒドが最も強くアミノ酸輸送活性を低下させた。アルデヒド類のなかで、内視鏡の消毒薬などに利用されるグルタルアルデヒドは胎盤アミノ酸輸送障害を起こす毒性が高く危険であることが示唆された。





* P> 0.05 vs. control

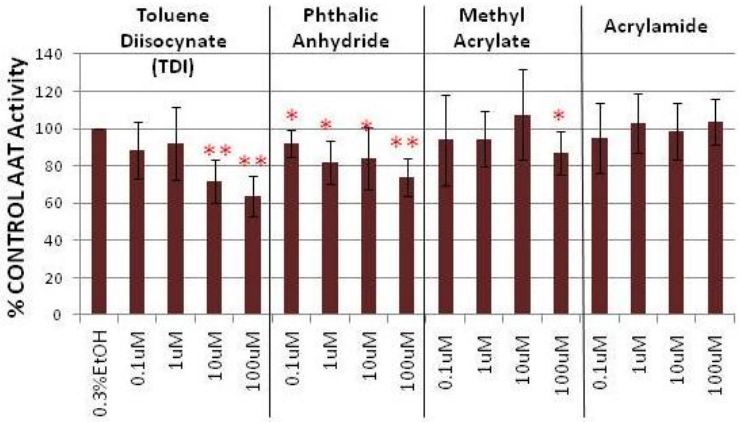


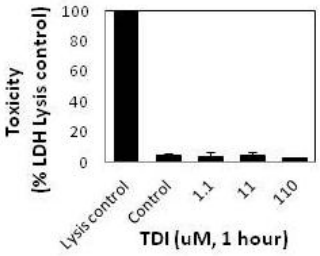
金属曝露 (1 hour)	% decrease in AAT / log^{10} increase in chemical expo.*
Arsenic	18.3
Cadmium	33.7
Methyl Mercury	< 0

* Chemical effect was estimated across experimental ranges graphed here.

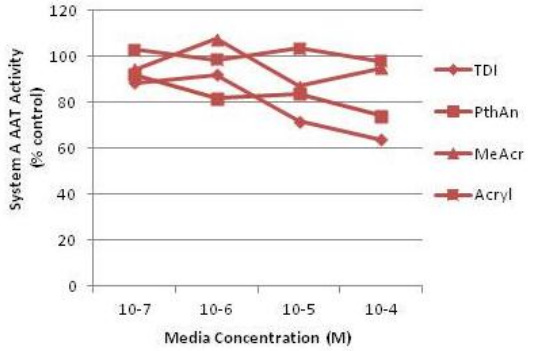
図7:重金属によるアミノ酸輸送障害

図7左上部に示すようにヒ素は比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。カドミウムは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。メチル水銀は変化させなかった。図7右上部に示すように全ての金属元素は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。金属元素添加による細胞障害性が低いことが示された。我々の研究の結果、カドミウムは胎盤通過性が低いが、カドミウムは胎児に直接到達しなくても、間接的に胎盤アミノ酸輸送障害を起こし胎児発育に悪影響を起こす可能性が示唆された。





* P < 0.05, **p < 0.005



樹脂への曝露 (1 hour)	% decrease in AAT / 10-fold increase in chemical expo.*
Acrylamide	< 0
Methyl Acrylate	2.2
Phthalic Anhydride	3.1
Toluene Diisocyanate	7.6

* Chemical effect was estimated across experimental range graphed here.

図８:プラスチック樹脂によるアミノ酸輸送障害

図8左上部に示すようにトリレンジイソシアネート、無水フタル酸は比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させたが、メチルアクリレートは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アクリルアミドは変化させなかった。図8右上部に示すように全てのプラスチック樹脂は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。これらのプラスチック樹脂添加による細胞障害性が低いことが示された。図8下部に示すようにプラスチック樹脂のの中でトリレンジイソシアネートが最も協力にアミノ酸輸送活性を低下させた。プラスチック樹脂は近代社会では一般的に多用され胎児発育を修飾する環境化学物質として重要であると考えられた。

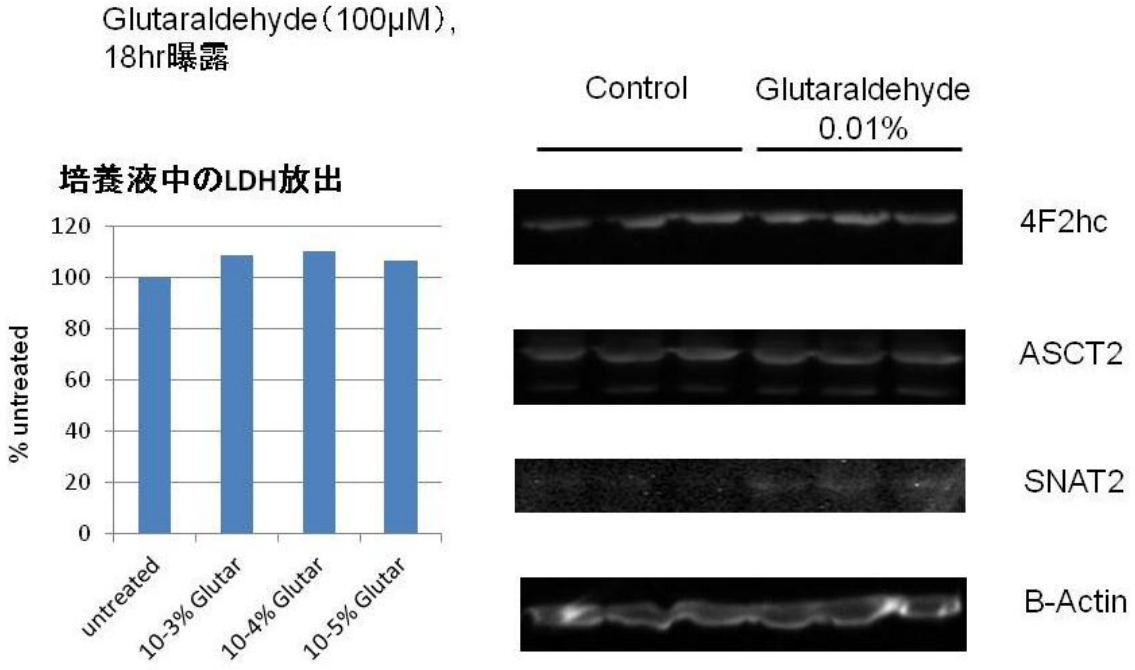


図９:グルタルアルデヒド曝露による糖・アミノ酸輸送蛋白分子構造の評価

胎盤絨毛を18時間グルタルアルデヒドに曝露したが、図９右のウエスタンブロットで示すようにアミノ酸輸送蛋白（L型、B°型）、糖輸送蛋白（SNAT2）の発現（分子構造）に変化は認められなかった。図９左に示すようにいずれの濃度においても培養液中のLDH（乳酸脱水素酵素）の上昇は認められなかった。

（2）胎盤の栄養素輸送機能（アミノ酸・糖輸送）および低酸素障害に関する研究

1） 胎盤採取・保存・基礎データ取得・胎盤病理学的分析

エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の妊娠・分娩情報、胎盤の試料採取および形態学的分析を行った。H.E.染色を用いた画像解析による胎盤栄養膜細胞の定量は可能であり、胎盤機能を反映する因子として重要であると考えられた。

2） 胎盤におけるMammalian target of rapamycin (mTOR)シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討（n＝55）

エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の胎盤のsystemAおよびLアミノ酸輸送蛋白（ASCT2、4F2hc）、およびmTORシグナリング（mTOR蛋白およびmTOR活性化シグナルであるp-70 S6Kとリン酸化-p-70 S6K)の発現の程度をWestern blot法で分析した。胎盤においてアミノ酸輸送蛋白（ASCT2、4F2hc）は、検出・定量された。またmTOR蛋白およびmTORターゲットであるp-70 S6Kとリン酸化-p-70 S6Kも検出・定量された。胎盤におけるmTORシグナル活性化が確認された。胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白（4F2hc）とmTORシグナル系には正の相関性があった。また、妊娠中の体重増加が多いほど胎盤重量は重くなり、それに従い胎盤１つあたりの合胞体栄養膜細胞容積は大きくなる傾向にあったが、単位胎盤あたりのL型アミノ酸輸送蛋白の発現は低い傾向にあった。

3） 胎盤におけるPIGF(Placental Growth Factor)、sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor-1)の発現の検討（n＝55）

PIGFやsFlt-1は、胎盤のより抽出された総蛋白1mg当りに含まれる蛋白量（pg/mg）として算出した。単位蛋白あたりのPIGFは172±53（pg/mg），sFlt-1は7836±3177（pg/mg）：mean±S.D.でありであり過去の報告に述べら

れている正常妊娠における測定結果と一致していた。

4） 正常・妊娠高血圧症候群（PE）・子宮内胎児発育遅延（IUGR）・妊娠糖尿病（GDM/DM）の胎盤における Mammalian target of rapamycin (mTOR)シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討

正常および症例胎盤においてL型アミノ酸輸送蛋白である4F2hcは合胞体栄養膜細胞の核及び細胞質に局在していた。正常および症例胎盤においてB°型アミノ酸輸送蛋白であるASCT2は合胞体栄養膜細胞の基底膜に局在していた。L型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）は正常胎盤に比較してPE、IUGR、GDM/DMの胎盤において発現の程度が強い傾向にあった。mTORシグナル蛋白も同様の傾向を認めた。合胞体栄養膜細胞数は正常群と疾患群において有意差を認めなかった。

5） エコチル調査本調査における総合的胎盤栄養素輸送機能機能評価

エコチル調査は子どもの健康に対する環境リスク評価を目的としている。一方、胎児発育が病的に制限された子宮内胎児発育制限は、先天奇形、学習障害、多動、注意欠陥障害、神経疾患、将来の生活習慣病などに関与しておりエコチル調査のアウトカムと問題点を多数共有している。子宮内発育遅延の基本病態は胎盤機能障害（栄養素輸送障害）であり、エコチル調査本調査においても胎盤機能評価を行うことは重要であると考えられる。平成24年度より北九州市八幡西区においてエコチル調査本調査でリクルートされた参加者（約600例：詳細調査対象者は約30人程度の見込み）の胎盤絨毛のアミノ酸輸送活性などの胎盤総合的栄養素輸送機能評価を行いそのデータを蓄積する。今後本調査のデータ固定がなされ妊娠・分娩時の臨床データや小児疾患との関連性を解析する。

胎児子宮内胎児発育遅延（IUGR）、妊娠高血圧症候群（PIH）および正常妊娠における胎盤アミノ酸輸送蛋白の細胞内局在に有意な違いはなく、疾患群（IUGR、PIH）に発症する胎児発育制限の要因としてL型およびB°型アミノ酸輸送蛋白の細胞内局在異常は否定的であると考えられた。画像解析による組織学的検索では、正常と疾患群（IUGR、PIH）において合胞体栄養膜細胞数は有意差を認めなかったが、出血・壊死などの無機能領域は疾患群（IUGR、PIH）で広い傾向であり胎児発育制限の要因の一つと考えられた。

5．本研究により得られた主な成果

（1）科学的意義

子宮内胎児発育遅延児は正常児に比べ周産期死亡率は8倍に上る。さらに子宮内での発育制限は将来の精神神経発達障害、小児期の肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、また成人後の心血管疾患や糖尿病発症のリスク因子である。胎盤は母体胎児間の物質交換を担い、正常な胎児発育は胎盤の栄養素輸送に大きく依存している。本研究の成果により胎盤の栄養素輸送障害を引き起こすような環境由来化学物質を抽出し、生殖期・妊娠女性への曝露を軽減し、子宮内胎児発育遅延を減少させることが期待される。その結果、周産期死亡率のさらなる減少による社会貢献、また生活習慣病減少による医療経済への多大な貢献も期待されるところである。さらに、エコチル調査では、児の身体発達、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫アレルギー系の異常、代謝・内分泌系異常の有無を出生時から12歳まで追跡調査する。本研究により、胎児期の栄養素の獲得障害（胎盤における糖・アミノ酸輸送障害）と前述した胎児・小児期に起こる疾患との因果関係についても明らかになる可能性がある。本研究の成果は、これらの疾患の早期発見・早期治療に貢献することも期待される。

（2）環境政策への貢献

環境由来化学物質がどのように子宮内でヒト胎児発育を制限するのかについては未解決である。本研究により多種多様な金属、農薬、ダイオキシン類のような環境由来化学物質の中の一体どのような物質が胎盤栄養素輸送障害によって胎児発育制限を起こし得るのか知ることができた。また、どのようなレベル（濃度）でその悪影響が発現するのか知ることができた。さらにエコチル調査・本調査と本研究で得られたデータを解析することにより、母体が過剰に曝露されると胎盤栄養素輸送障害によって胎児発育を制限するより多くの環境由来化学物質を特定することができる可能性がある。得られたデータは生殖年齢の女性における環境由来化学物質の許容摂取基準の作成に貢献すると思われ、周産期医療においても適切なリスク管理体制を構築できると期待される。

＜行政が既に活用した成果＞

「特に記載すべき事項はない」

＜行政が活用することが見込まれる成果＞

1） 環境由来化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響の研究

①PCBsは低濃度曝露でも胎盤の栄養素輸送機能を担う合胞体栄養膜細胞数を減少させ胎盤機能を修飾し非常に高い生物活性を有し胎児毒性があり危険であること。
⇒行政は胎児健常性を守るため、妊婦のPCBs曝露を最小限にすることを産科婦人科学会などを通じて国民に知らせることが必要であるかもしれない。
②喫煙時のようにPCBs曝露に対する胎盤産生蛋白（Placental growth factor, sFlt-1）の修飾には特有のプロファイルが存在すること。
⇒行政は特発性胎児発育制限が化学物質で惹起される場合、胎盤産生蛋白（Placental growth factor, sFlt-1）の特有のプロファイルが存在し、内因性の原因による胎児発育制限との区別に活用できる可能性がある。
③多種多様な環境化学物質のなかでアルデヒド類、重金属、プラスチック樹脂が胎盤アミノ酸輸送機能を低下させることが判明した。
⇒行政はアルデヒド類ではグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、金属元素ではヒ素、カドミウム、プラスチック樹脂ではトリレンジイソシアネート、無水フタル酸、メチルアクリレートはアミノ酸輸送活性を低下させ、胎児発育を修飾する可能性が存在することに留意すべきであると思われた。

2） 胎盤の栄養素輸送機能（アミノ酸・糖輸送）および低酸素障害に関する研究
本研究は、どのような環境由来化学物質が、どの程度の濃度により、胎盤機能（ヒト胎盤の糖・アミノ酸輸送活性など）を低下させるのかについて詳細に調べることが可能であり、エコチル調査の主旨においても欠くことができない情報である。得られたデータは生殖年齢の女性における環境由来化学物質の許容摂取基準の作成に貢献すると思われ、周産期医療における適切なリスク管理体制の構築に寄与すると期待される。また、エコチル調査に付随して胎盤栄養素輸送機能を評価し、環境リスクを適切に評価することは、安心して子育てができる国づくりにつながると考えられ、少子化対策にもなると考えられる。

6．研究成果の主な発表状況
（1）主な誌上発表
＜査読付き論文＞
1） 菅　礼子、愛甲悠希代、David J Askew、川本俊弘、蜂須賀徹、田中政幸、辻　真弓、阿南あゆみ　柴田英治：産婦人科治療、vol.103 no.5 （2011） 550-51
「妊娠中の体重変化が胎盤アミノ酸輸送機能に与える影響」
2） 茗荷舞、愛甲悠希代、蜂須賀　徹、柴田　英治：日本周産期新生児学会雑誌、49(1)(2013) 261-266
「妊娠糖尿病/糖尿病合併妊娠の胎盤におけるアミノ酸輸送機能の検討」
3） Mayumi Tsuji; Yukiyo Aiko; David J Askew; Toshiro Kawamoto; Tohru Hachisuka; Chihaya Kooriyama; Mai Myoga; Chiharu Tomonaga; Fumio Matsumura; Ayumi Anan; Masayuki Tanaka; Hsu-Sheng Yu; Yasuko Fujisawa; Reiko Suga; Eiji Shibata, PLACENTA 2013 In press
“Polychlorinated Biphenyls (PCBs) decrease the Placental Syncytiotrophoblast Volume and increase Placental Growth Factor (PlGF) in the placenta of normal pregnancy”

＜査読付論文に準ずる成果発表＞
「特に記載すべき事項はない」

（2）主な口頭発表（学会等）
1） 柴田英治、David A. Askew、愛甲悠希代、蜂須賀徹、川本俊弘、田中政幸、阿南あゆみ：「喫煙と胎児発育制限」－胎盤アミノ酸輸送および妊娠高血圧症候群との関連について－」
シンポジウム「子宮内胎児発育遅延の基礎と臨床」,第18回日本胎盤学会学術集会（2010）
2） 愛甲悠希代、柴田英治、David J. Askew、蜂須賀徹、菅　礼子、阿南あゆみ、田中政幸、辻真弓、川本俊弘：日本産業衛生学会九州地方会（2011）
「妊娠中の労働が胎盤機能に与える影響の検討」
3） 菅　礼子、愛甲悠希代、柴田英治、David J. Askew、蜂須賀徹、阿南あゆみ、田中政幸、辻真弓、川本俊弘：日本産業衛生学会九州地方会（2011）
「母体の体重変化が胎児・胎盤機能に与える影響」
4） 柴田英治、愛甲悠希代、David j. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹：第32回日本妊娠高血圧学会（2011）
「正常胎盤におけるmammalian target of rapamycin(mTOR)シグナル活性とアミノ酸輸送蛋白の発現の検討」

5) 愛甲悠希代、柴田英治、David j. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹:第32回日本妊娠高血圧学会(2011)
「母体栄養状態と妊娠高血圧症候群、胎児発育不全の胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白の検討」
6) 茗荷　舞、愛甲悠希代、柴田英治、David Askew、菅　礼子、川本俊弘、吉村和晃、蜂須賀　徹:第27回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会(2011)
「妊娠中の母体の体重変化と胎盤栄養素輸送機能についての検討」
7) Eiji Shibata, Toshihiro Kawamoto, Yukiyo Aiko, David J Askew, Rei Suga, Mai Myoga, Toru Hachisuga: 59th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation, March (2012)
-Investigation for the Effect of the Environmental Contaminants Exposure on the Placental Amino Acid Transport Activity-
8) Yukiyo Aiko, Eiji Shibata, David J Askew, Toru Hachisuga: 59th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation, March (2012)
-Restricted Nutrient Supply from Mother to Fetus Is Associated with Up-regulated Placental Amino Acid Transporter and mTOR Protein Expression-
9) Eiji Shibata, Yukiyo Aiko, David J Askew, Rei Suga, Mayumi　Tsuji , Toru Hachisuga, Toshihiro Kawamoto: The 3rd PPTOX conference, May (2012)
"Investigation of the Effect of Environmental Contaminants Exposure on the Placental Amino Acid Transport Activity"

7. 研究者略歴
課題代表者:柴田英治
1970年生まれ、産業医科大学医学部卒業、医学博士、現在、産業医科大学　エコチル調査産業医科大学サブユニットセンター特任准教授

研究参画者
(1):柴田英治(同上)
川本俊弘
1957年生まれ、山口大学医学部卒業、現在、産業医科大学医学部産業衛生学教授
蜂須賀　徹
1953年生まれ、順天堂大学医学部卒業、現在、産業医科大学医学部産科婦人科学教授
(2):柴田英治(同上)
川本俊弘(同上)
蜂須賀　徹(同上)

C-1006　妊婦の環境由来化学物質への曝露が胎盤栄養素輸送に与える影響の研究

(1) 環境由来化学物質が胎盤栄養素輸送機能に与える影響の研究

産業医科大学医学部　　柴田英治・川本俊弘・蜂須賀 徹

平成22(開始年度)～24年度累計予算額：19,031千円（一括使用）
（うち、平成24年度予算額：4,838千円）
予算額は、間接経費を含む。

［要旨］

正常妊娠末期の9症例の母体・胎児試料の環境化学物質の測定を行った。当初原子吸光法で測定したが、鉛、ヒ素、農薬は、全ての生体試料において測定限界以下であった。そこで金属測定法をICP-Ms法に変更し、妊婦・胎児（臍帯血）9例の金属濃度ついて分析した。誘導結合プラズマ質量分析(ICP-Ms)法は測定感度が高く血液26元素、尿14元素について測定値が得られた。その結果、臍帯血カリウム濃度、マンガン濃度、鉛濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な負の相関があり、臍帯血カルシウム濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な正の相関性が認められた。エコチル調査パイロット調査参加者22人（正常妊娠）のPCB s の曝露推定を母体・臍帯血のPCB s 濃度測定により行い、胎盤栄養素輸送機能との相関関係を解析した。その結果、母体・臍帯血液中のPCBs濃度上昇に伴い、胎児栄養化を担う合胞体栄養膜細胞が減少することを発見し、PCBs曝露による胎児発育制限機構の1つの可能性を見出した。in vitroにおいて、グルタルアルデヒドは比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。ホルムアルデヒドは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アセトアルデヒドは変化させなかった。ヒ素は比較的低濃度より、濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。カドミウムは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。メチル水銀は変化させなかった。トリレンジイソシアネート、無水フタル酸は比較的低濃度より、濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させたが、メチルアクリレートは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アクリルアミドは変化させなかった。環境化学物質は、胎盤通過性がなく直接胎児に到達しなくても、胎盤能を修飾し間接的に胎児発育を制限している可能性が示唆された。

［キーワード］

環境化学物質、胎盤、栄養素輸送、子宮内胎児発育不全、アミノ酸輸送、ポリ塩化ビフェニル、胎盤増殖因子

１．はじめに

近年、わが国では様々な環境政策がなされ、環境汚染は減少していると考えることが多い。しかしながら、近隣諸国の急速な産業化に伴い、大気・海・輸入食料などを媒介として曝露をもたらす“外からの”環境汚染問題や、重金属やダイオキシン類のように、環境中や生体内で分解速

度の遅い化学物質の人体内への蓄積による影響が危惧されている。また、胎児期や学童期の未成熟な器官は、極微量の化学物質曝露によっても影響を受け易い。ところが、胎児や学童期に必要とされる環境基準が明確でなく、胎児や学童の発育・発達に影響する環境要因やその作用について明らかにし、このような時期に見合う適切な環境基準を作成することが急務となっている。
子宮内胎児発育遅延は周産期死亡率の増加、精神神経発達障害、また将来の生活習慣病発症のリスク因子である。正常な胎児発育は胎盤の栄養素（糖・アミノ酸）輸送機能に強く依存している。従来、子宮内胎児発育遅延は子宮胎盤血流量の減少による母体から胎児への酸素・栄養素の供給量低下が主病態とされてきた。しかしながら、近年、無機物質（重金属）、残留性有機汚染物質(POPs)類、農薬などの環境由来化学物質の妊婦への曝露と出生体重減少（子宮内胎児発育遅延）との関連が相次いで報告されている。さらに、子宮内胎児発育遅延児の胎盤では糖・アミノ酸輸送活性そのものが低下していることも示されている。これらは、胎盤の糖・アミノ酸輸送活性が、子宮胎盤血流障害のみでなく、環境因子（環境由来化学物質）によって直接修飾されていることを示唆している。
そこで我々は、環境由来化学物質は、胎盤栄養素輸送障害により胎児発育を制限するという研究仮説をここに提案した。

２．研究開発目的

従来、様々な環境化学物質の胎児毒性については、胎盤を通過し胎児に直接到達した化学物質の影響について論じられている報告が多い。しかしながら、化学物質は胎盤通過性がなくても胎盤の母体面（栄養膜細胞層）に到達し胎盤機能を修飾することによって、間接的に胎児に悪影響を与え得る。
子宮内胎児発育遅延は、胎盤機能障害（栄養素輸送障害）が主病態と考えられており、環境化学物質が与える胎児・小児疾患の研究においては胎盤機能評価が極めて重要である。古くより子宮内胎児発育遅延の主病態は母体から胎児への血液供給量低下であることが指摘されているが、そのような病態に加えて、環境化学物質（環境因子）が、母児生体内でどのようなレベルで存在し、どのように胎児発育（胎盤栄養素輸送）を制限しているのか調べることを本研究の目的とした。

３．研究開発方法

（１）母体血臍帯血中金属元素濃度測定法

平成22年度、環境化学物質が、実際に母児生体内でどのようなレベルで存在するか明らかにするため、妊娠末期の分娩時（9症例）に採取された母体静脈血、臍帯静脈血中の金属（鉛、水銀、ヒ素、カドミウム）および農薬（DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤）濃度について原子吸光法で分析した。また、水銀、カドミウムについては母体尿中濃度についても分析した。
分析項目を以下にまとめる。

1）母体血：　金属：鉛、総水銀、ヒ素、カドミウム
　　農薬：DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤（フェンパレレート、シペルメトリン、ペルメトリン）
2）母体尿：　総水銀、カドミウム
3）臍帯血：　金属：鉛、総水銀、ヒ素、カドミウム

農薬：DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤（フェンパレレート、シペルメトリン、ペルメトリン）

農薬は全て測定限界以下であったが、重金属に関しては測定感度が低く検出限界以下の症例が多く存在したため、測定法をより感度の高いICP-Ms法【（株）キューリン】に変更し、妊婦・胎児（臍帯血）9例（内１例は子宮内胎児死亡、１症例は重症妊娠悪阻のため人工妊娠中絶）の金属濃度ついて分析した。分析項目は血液26元素、尿14元素について分析した。その結果と、妊娠・胎児・新生児の臨床情報、胎盤栄養素輸送機能との関連を分析した。

さらに、北九州地区のエコチル調査パイロット調査で得られた55症例の妊娠・分娩データ、職業歴、胎盤機能、胎盤の低酸素指標として胎盤由来蛋白である胎盤増殖因子：Placental Growth Factor (PlGF)、可溶性血管内皮増殖因子タイプ１：Soluble-VEGF-Receptor-1(sFlt-1)の発現をWestern blot法、ELISA法で測定した。これらの測定データと国立環境研究所で測定された妊娠中の母体血および分娩時に採取された母体血・臍帯血中の環境化学物質（PCBなどのダイオキシン類、DDT、残留有機汚染物質、農薬）濃度との相関関係について分析した。

（２）胎盤の採取法および総合的栄養素機能評価

胎盤栄養素輸送機能評価として主として以下の項目を分析し、環境化学部室との関連を調べた。

-試料採取・保存方法-

1. 妊娠・分娩・胎盤の基本データ取得(年齢、分娩週数、出生児体重、胎盤重量、胎盤容積、臍帯付着部位など)
2. 分娩後、直ちに採取し液体窒素で凍結した胎盤組織2つ(3X3X3cm)を-70℃で保存。
3. ホルマリン固定した胎盤片{胎盤組織2つ(3X3X3cm)}及びそのパラフィン包埋(薄切切片の切り出しを含む)。

-総合的栄養素機能評価-

①胎盤重量

②合胞体栄養膜細胞数などの病医理学的検討

③糖・アミノ酸輸送蛋白の発現

④SystemAアミノ酸輸送活性

画像解析による胎盤病理学的検討(ヘマトキシリン・エオジン(H.E.)染色標本):図(1)-1参照。

測定項目を以下に示す。

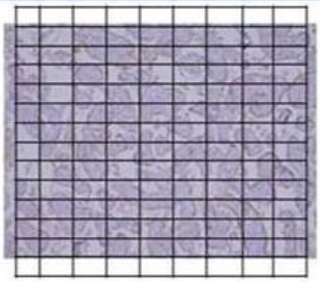
1. 合胞体胎盤栄養膜細胞(syncytiotrophoblast)の定量化
2. 末梢絨毛の発達度の評価
3. 絨毛膜羊膜炎の有無
4. 血栓・梗塞の有無
5. 螺旋動脈再構築障害の評価

胎盤微絨毛片における SystemAアミノ酸輸送活性測定において、従来、小絨毛片をフックに吊るす方法を行っていたが、より迅速に分析可能な SystemAアミノ酸輸送活性法を開発し、そのバリデーションアッセイを行った。計算式を以下に記す。

System A活性は、特異的輸送基質：C^{14}-Methylaminoisobutylic acid(以下MeAIB)の小絨毛片（タンパク質１mg当たり）へのNa依存性および非依存性の取り込み量を調べ評価する。

System A 活性(pmol C^{14}-MeAIB/ mg protein/ 20 minutes) = Na依存性のC^{14}-MeAIBの取り込み(pmol C^{14}-MeAIB/ mg protein/ 20 minutes) － Na非依存性（非特異的）のC^{14}-MeAIBの取り込み(pmol C^{14}-MeAIB/ mg protein/ 20 minutes)

①胎盤HE染色標本(20倍)とCell count plug-in（格子状細胞カウント)を画像処理により重ね合わせる。
②格子目に存在する細胞組織成分をカウントする(1080カウント)。
③目的とする細胞数を合計して単位胎盤当りの密度を算出する



	栄養膜細胞	絨毛血管	絨毛間腔	出血・壊死	
Image scored	Trophoblast	Intra-capillary	Intervillous space	Non-Villous (fibroid, etc.)	total points scored
1	19	18	11	36	108
2	20	15	40	9	108
3	28	15	41	1	108
4	33	20	31	0	108
5	30	25	17	11	108
6	20	18	27	26	108
7	40	23	24	2	108
8	22	17	38	0	108
9	27	21	43	3	108
10	33	27	17	7	108
Total counts:	272	199	289	95	1080
% of total:	25.2	18.4	26.7	8.8	100
Total placental volume(cm3):	167	122	177	58.3	Total ~662.5 cm3

＊栄養膜細胞：SCT(Syncytiotrophoblast:合胞体栄養膜細胞)

＊Placental trophoblast volume measurement protocol was adopted from Mayhew TM, et, al. (2003)

図（１）－１：画像解析による胎盤病理学的検討法

（３）環境化学物質、金属の添加による胎盤SystemAアミノ酸輸送活性の測定

過去の文献報告や我々のこれまでのin vitroにおける分析の結果、様々な環境化学物質の中で胎盤栄養素輸送機能に影響を与える化学物質を抽出した。アルデヒド類ではGlutaraldehyde（グルタルアルデヒド）、*p*Formaldehyde（パラホルムアルデヒド）、Acetaldehyde（アセトアルデヒド）について、金属元素では、Arsenic（ヒ素）、Cadmium（カドミウム）、Methyl Mercury（メチル水銀)、樹脂原料ではToluene Diisocyanate(トリレンジイソシアネート)、Phthalic Anhydride（無水フタル酸）、Methyl Acrylate（メチルアクリレート）、Acrylamide（アクリルアミド）について、それぞれの物質がSystemAアミノ酸輸送活性に与える影響を詳細に分析した。また、その影響がどのようなメカニズムで起こっているのか分析した（培養液中の乳酸脱水素酵素濃度を測定した。また培養絨毛に化学物質を添加し胎盤栄養素輸送蛋白の分子構造の変化についてウエスタンブロット法で調べた）。

（４）妊婦中の職業と胎盤機能の相関性の評価

環境化学物質曝露の有無は妊婦の職業の有無や職種にも密接に関わっているため、エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の職業歴についてのアンケート調査を行った。妊娠中の職業歴、胎児・胎盤機能、胎盤低酸素曝露の相関性を分析した。

４．結果及び考察

（１）妊娠末期の分娩時（9症例）に採取した母体尿及び静脈血、臍帯静脈血中の化学物質濃度

１） 9例中7例の母体静脈血および全症例の臍帯静脈血において水銀が検出された。水銀においては母体血中よりも胎児血中で濃度が高い傾向であった。カドミウムは母体尿で検出されたが、胎児血では検出されなかった。水銀、カドミウムともに基準値以下であった。鉛、ヒ素や農薬（DDT、ペンタクロルフェノール、ピレスロイド剤）は、全ての生体試料において測定限界以下であった。そこで、金属測定法をICP-Ms法に変更し、妊婦・胎児（臍帯血）9例（内１例は子宮内胎児死亡、１症例は重症妊娠悪阻のため人工妊娠中絶）の金属濃度ついて分析した。分析項目は血液26元素、尿14元素について分析した。ICP-Ms法ではより多くの元素について一度に測定可能であり、かつ測定感度が高く全症例で測定値が得られた。また、同じ症例の総合的胎盤栄養素輸送機能についても詳細な分析し、胎盤アミノ酸輸送活性と関連性のある母体・胎児因子について分析した。図(1)-2（ｎ=7）に示すように母体妊娠前BMI、胎盤重量、臍帯血カリウム濃度、マンガン濃度、鉛濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な負の相関があり、臍帯血カルシウム濃度は胎盤アミノ酸輸送活性と有意な正の相関性が認められた。

	R value	P value	Relation
Pre-pregnancy BMI	0.85	0.03	negative
Placental weight(g)	0.78	0.06	negative
Cord blood K	0.93	0.006	negative
Cord blood Ca	0.84	0.03	positive
Cord blood Mn	0.76	0.02	negative
Cord blood Pb	0.9	0.01	negative

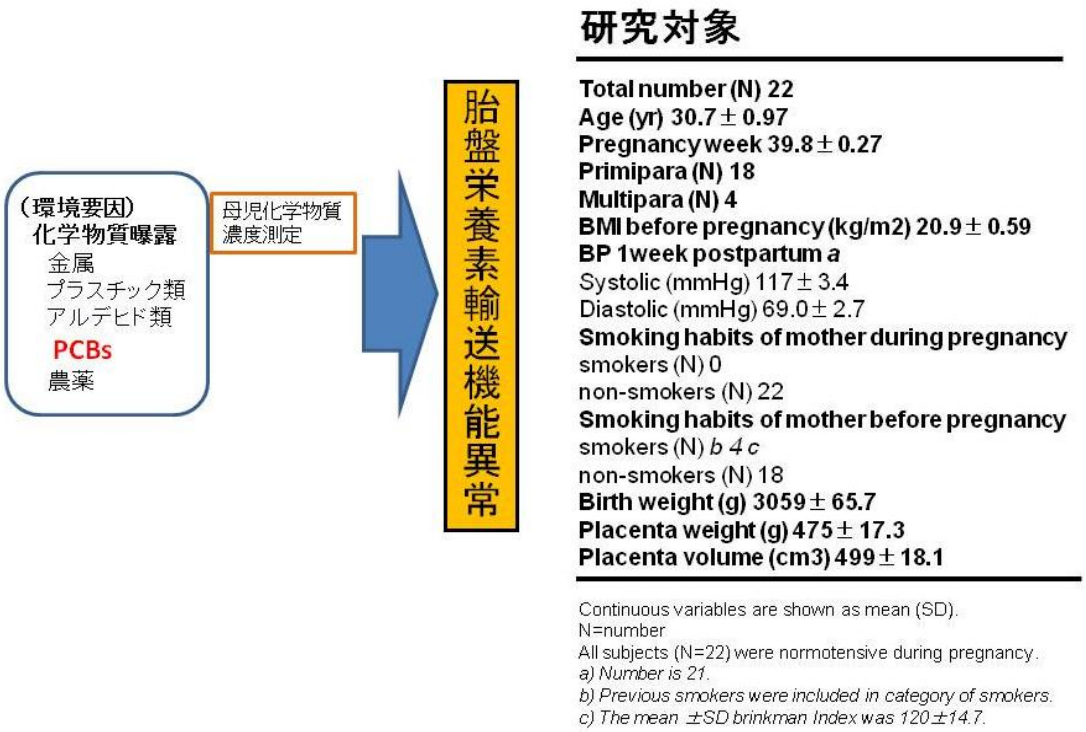
単回帰分析によるSystemAアミノ酸輸送活性値とPre-pregnancy BMI（妊娠前BMI),Placental weight(胎盤重量)、Cord blood K（臍帯血カリウム）、Cord blood Ca（臍帯血カルシウム）、Cord blood Mn（臍帯血マンガン）、Cord blood Pb（臍帯血鉛）濃度との相関性を示した。：R value　相関係数、　P value 確立値、Relation　相関性、negative 負の相関、positive 正の相関

図（１）－２：SystemAアミノ酸輸送活性（pmol C^{14}-MeAIB uptake/ mg protein/ 20 minutes）と関連する母体・胎児因子

２） PCBsおよび農薬の胎盤栄養素輸送に与える影響

平成23年度に北九州地区のエコチル調査パイロット調査で得られた55症例の妊娠・分娩データ、胎盤機能測定データ、胎盤の低酸素指標として胎盤由来蛋白であるPlacental Growth Factor (PlGF)、Soluble-VEGF-Receptor 1(sFlt-1)の胎盤中濃度（添付資料1,2,3）と国立環境研究所で測定された妊娠中の母体血および分娩時に採取された母体血・臍帯血中の環境化学物質（PCBなどのダイオキシン類、DDT、残留有機汚染物質、農薬）濃度との相関関係について解析を行った。エコチル調査パイロット調査参加者の22人（正常妊娠）の母体・臍帯血のPCB s 濃度および農薬の測定が行われ、胎盤栄養素輸送機能との相関関係を解析した。

実験の概要及び研究対象を図(1)-3に示す。パイロット調査参加者のうち22例の血液中のPCBsの測定がなされた。



図（１）－３：実験の概要および研究対象

測定された母体血中および臍帯血中のPCB s 濃度を図(1)-4に示す。

	母体血中濃度 (pg/g-fat)		臍帯血中濃度 (pg/g-fat)		
	Median	(95%CI)	Median	(95%CI)	P value[a]
Total PCBs	33000	(30930, 44418)	12500	(10805, 16000)	<0.001
MoCBs[b]	0	(0, 0)	0	(0, 0)	N.D.
DiCBs	145	(99.1, 290)	120	(110, 141)	0.108
TrCBs	370	(289, 435)	205	(169, 251)	<0.001
TeCBs	1650	(1300, 2114)	685	(579, 861)	<0.001
PeCBs	4200	(2879, 4949)	1650	(1300, 2014)	<0.001
HxCBs	15000	(13000, 21070)	6000	(4923, 7814)	<0.001
HpCBs	10500	(8868, 12139)	3200	(2386, 4035)	<0.001
OcCBs	2100	(1693, 2621)	565	(419, 695)	<0.001
NoCBs	260	(199, 313)	54.0	(40.0, 93.0)	0.043
DeCB	160	(129, 313)	47.5	(40.0, 93.0)	0.068

Total PCBs is the total of the concentrations of the 209 congeners.
For congeners <MDL, homolog and total PCBs calculations used a 0 value substitution.
a) P values were obtained by Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test.
b) MoCBs were detectable in only 2/22 sample sets, statistics not performed (N.D.).

図（１）－４：母体および臍帯血中のPCB s 濃度

PCBs濃度と合胞体栄養膜細胞数、Ｐ１GH、sFlt-1濃度の関連を図(1)-5に示す。

	ST			PlGF*			sFlt1*		
	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value
Total PCBs (pg/g-fat) in maternal blood	-74.2	39.9	0.081	0.90	0.33	0.014	0.11	0.52	0.830
Total PCBs (pg/g-fat) in cord blood	-37.2	64.0	0.569	1.43	0.34	0.001	-0.29	0.75	0.707

胎盤増殖因子：PlGF(Placental Growth Factor)：

血管内皮増殖因子：VEGF（Vascular Endothelial Growth Factor）ファミリーの一つで胎盤より分泌され胎盤の発育（血管新生）に関与する。

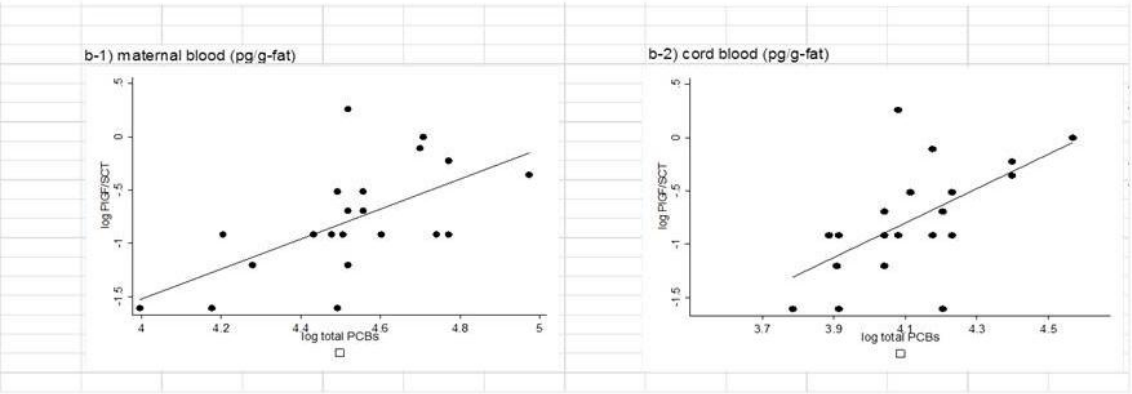
可溶性血管内皮増殖因子タイプ１：ｓFlt-1（soluble-VEGF-receptor-1）

＊ 特発性子宮内発育遅延ではPlGF、ｓFlt-1共に胎盤での産生は減少すると考えられている。

＊ 妊娠高血圧症候群ではｓFlt-1の胎盤での産生は著名に増加、PlGFは減少すると考えられている。

図（１）－５：PCB s 濃度と合胞体栄養膜細胞数（ST）、PlGF、sFlt-1濃度の関連

PCBs濃度とＰｌGH/ST:合胞体栄養膜細胞数、sFlt-1濃度の関連を図(1)-5に示す。



PlGF / ST [a,b]

	Coefficient	SE	P value
Total PCBs (pg/g-fat) in maternal blood	2.86	0.82	0.003
Total PCBs (pg/g-fat) in cord blood	3.74	0.88	0.001

a) N=21
b) z-score transformation was performed.
P values were obtained by multivariate regression model.
Coefficient= regression coefficient
SE: standard error

*正常妊娠ではPCBs濃度が上昇するほど合胞体栄養膜細胞数は減少しPlGFは増加している。

図（１）－６：PCBｓ濃度とPlGF/STとの関連

PCBｓは母体血で臍帯血より有意に高い傾向にあり、分子量が大きいPCBほど胎盤を通過し難い傾向にあった。母体・臍帯血液中のPCBs濃度上昇に伴い、胎児栄養化を担う合胞体栄養膜細胞が減少することを世界で先駆けて発見し、PCBs曝露による胎児発育制限機構の1つの可能性を見出した。また、PCBs濃度上昇に伴い胎盤血管新生に寄与するPlGF産生は亢進していることを発見した。これは正常妊娠における胎盤の適応機能を反映していると考えられた。
化学物質曝露による胎児発育制限には特有のPlGF、ｓFlt1プロファイルが存在することが示唆された。

さらに、PCBsと同様に農薬と胎盤機能の関連性について解析を行った。
母体血中（Maternal blood）および臍帯血中（Cord blood）の様々な農薬濃度を図(1)-7に示す。

pesticide chemicals	Maternal blood (n=22) pg/g-fat		Cord blood (n=22) pg/g-fat		P value
	Median	(95%CI)	Median	(95%CI)	
p,p'–DDE	40000	(36830,60882)	15500	(7278,12638)	<0.0001
o,p'–DDT	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
p,p'–DDT	2400	(1942,2936)	805	(559,932)	0.0003
cis-Chlordane	120	(111,137)	195	(183,226)	<0.0001
trans-Chlordane	135	(125,183)	280	(263,332)	<0.0001
oxychlordane	3900	(3271,4788)	1850	(1657,2331)	<0.0001
cis-Nonachlor	1050	(906,1350)	330	(360,551)	<0.0001
trans-Nonachlor	8050	(6774,10822)	2600	(2680,4024)	<0.0001
Dieldrin	1300	(1104,2493)	990	(882,1506)	0.0124
cis-Heptachlorepoxide	890	(874,1432)	515	(583,1071)	0.0022
HCB	6050	(5176,7452)	3580	(3243,4901)	0.0036
β-HCH	11000	(11507,22261)	6500	(6027,12950)	0.0214
Mirex	490	(385,542)	N.D	N.D	N.D
ToxapheneParlar-26	280	(203,339)	N.D	N.D	0.0588
ToxapheneParlar-50	410	(361,532)	80	(114,199)	0.0009

P values were obtained by Mann-Whiteny U test.
o,p'-DDD, *o,p'*-DDE, Aldrin, Endrin, Heptachlor, *trans*-Heptachlorepoxide, *α*-HCH, *δ*-HCH, ToxapheneParlar-40, ToxapheneParlar-41, ToxapheneParlar-44, ToxapheneParlar-62 were not detectable in both maternal and cord blood samples. *p,p'*–DDD, *γ*-HCH were detectable few sample sets, statistics not performed (N.D.).

図（１）－７：母体血・臍帯血中の農薬化学物質濃度

母体血（maternal blood）および臍帯血（cord blood）中の農薬濃度と胎盤の合胞体栄養膜細胞数、PlGF、sFlt-1濃度との関連を図(1)-8に示す。

	合胞体栄養膜細胞数（ST）			PlGF			sFlt-1		
	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value	Coefficient	SE	P value
cis-Nonachlor (pg/g-fat) in maternal blood	0.005	0.02	0.807	0.0004	0.0002	0.016	-0.0001	0.0002	0.903
cis-Nonachlor (pg/g-fat) in cord blood	0.073	0.048	0.151	0.0012	0.0003	0.002	-0.0003	0.0006	0.641
trans-Nonachlor (pg/g-fat) in maternal blood	-0.0001	0.0019	0.961	0.0001	0.0001	0.150	0.0001	0.0001	0.594
trans-Nonachlor (pg/g-fat) in cord blood	0.0055	0.0066	0.419	0.0001	0.0001	0.024	0.0001	0.0001	0.899
HCB (pg/g-fat) in maternal blood	0.001	0.004	0.783	0.0001	0.00003	0.003	-0.0001	0.0001	0.740
HCB (pg/g-fat) in cord blood	0.009	0.007	0.198	0.0002	0.00003	<0.001	-0.0001	0.0001	0.451

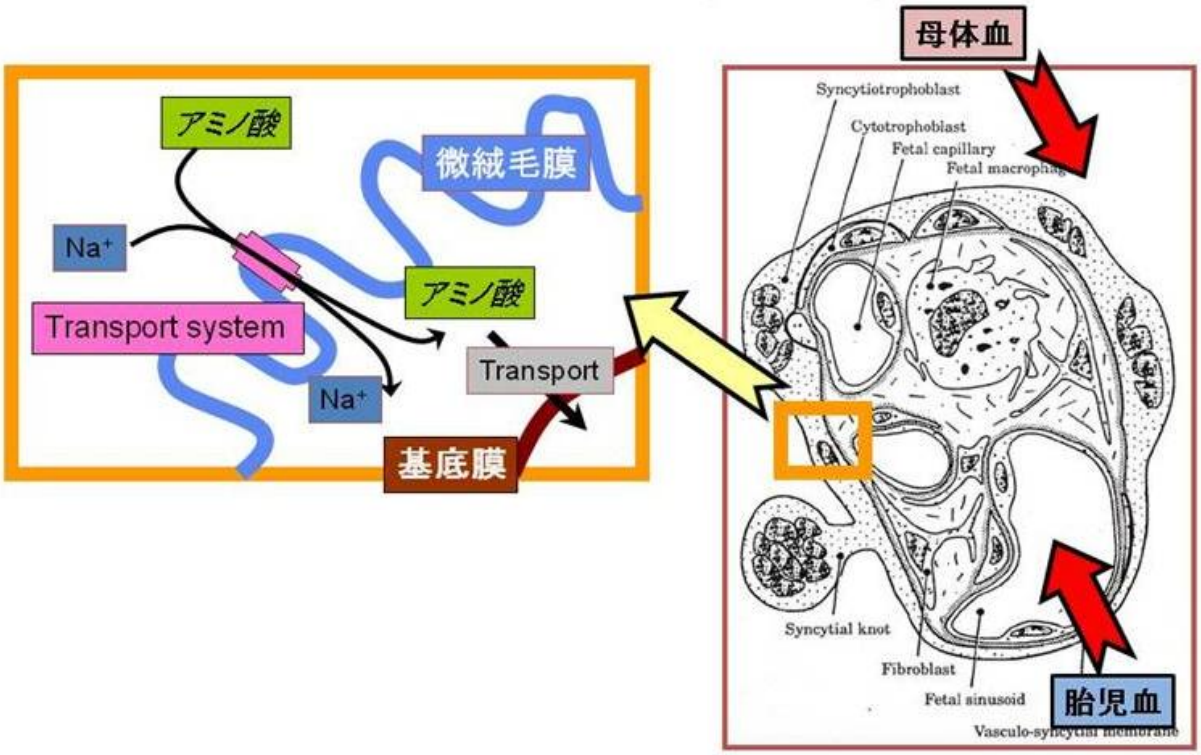
*N=21 P values were obtained by multivariate regression model. Coefficient: regression coefficient SE: standard error

図（１）－８：ST，Ｐｌ GF，sFlt-1と農薬の関係

クロルデン類のtrans-Chlordane以外のすべての農薬において、母体血中の農薬濃度は臍帯血中の農薬濃度と比較し、有意に高い値を示した（図(1)-7）。 また、母体血・臍帯血中のクロルデン類であるcis-Nonachlor、trans-Nonachlor、ヘキサクロロベンゼン（HCB）濃度とPlGFは有意な関係が認められた（図(1)-8）。農薬に対する胎盤のバリア機構は強いと考えらたが、胎盤は農薬曝露に対してＰｌＧF産生を増加させる生物活性を有することが示唆された。

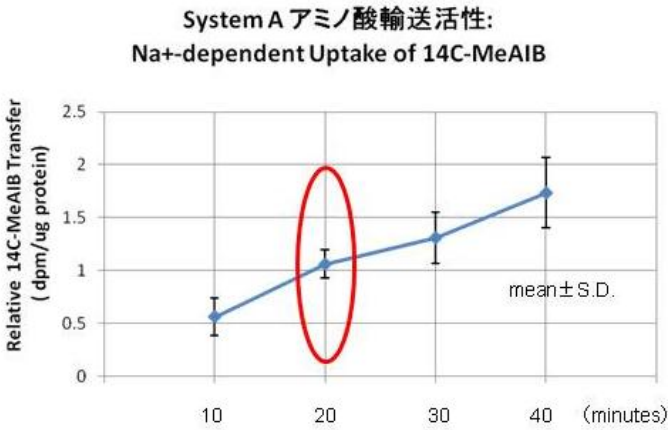
（２） 正常胎盤における SystemAアミノ酸輸送活性（図(1)-9：ナトリウム依存性アミノ酸輸送機構）のバリデーションアッセイ（図(1)-10：分析方法およびタイムコーステスト）

図(1)-9に胎盤合胞体栄養膜細胞におけるSystemAアミノ酸輸送機構を示す。このようにSystemAアミノ酸輸送機構ではアラニン、セリン、プロリン、グリシン、メチルアミノイソブタン酸｛（methylaminoisobutyricacid:MeAIB）：SystemAアミノ酸輸送体の特異的基質｝などの低分子量・中性アミノ酸を合胞体栄養膜細胞の母体面に存在する微絨毛膜上の輸送蛋白よりナトリウム依存性に取り込む能動輸送システムである。



図（１）－９：ナトリウム依存性アミノ酸輸送機構

図(1)-9に培養胎盤微絨毛片におけるSystemAアミノ酸輸送活性測定デバイスおよびバリデーションアッセイ（タイムコース試験）の結果を示す。



1. Net well (74um mesh) 12-well plate with individual removable mesh-bottom wells

2. Time course experiment results

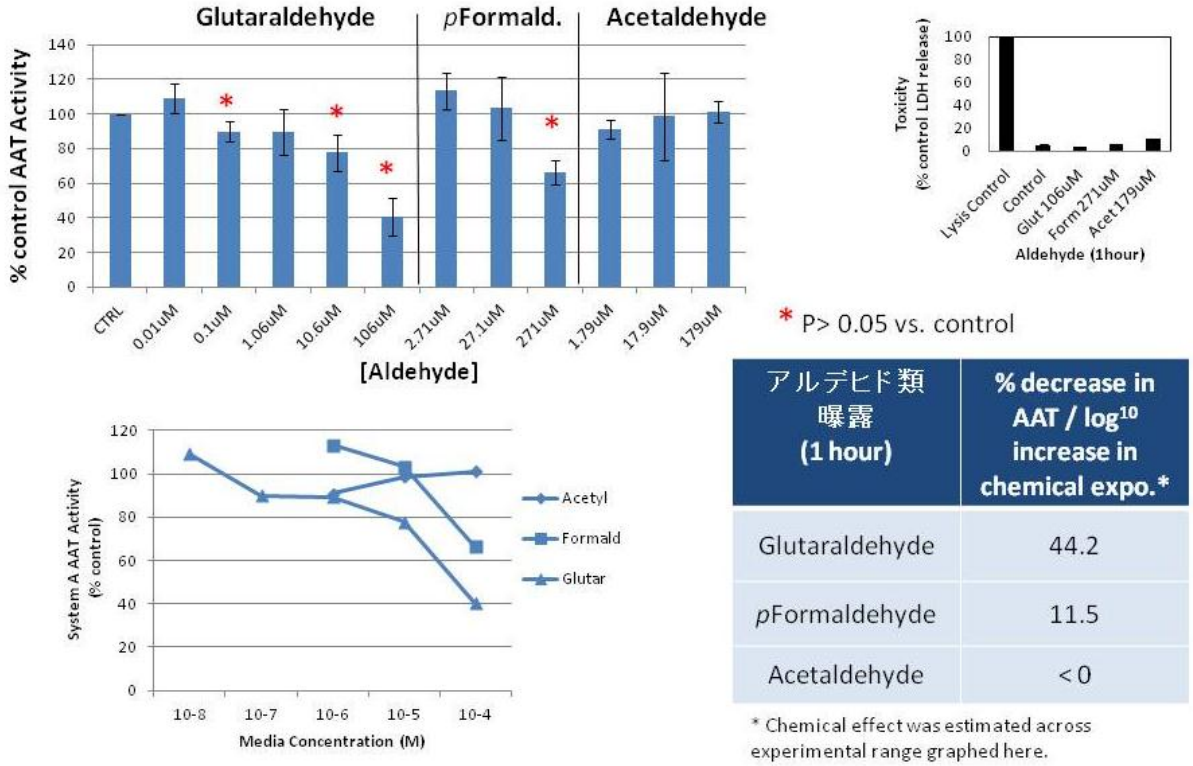
図（１）－１０：ネットウェル培養プレート法（アミノ酸輸送活性測定）・タイムコーステスト

「エコチル調査」の症例数に対応する迅速な分析のため、ネットウェル培養プレートを用いたSystemAアミノ酸輸送活性法を確立した。胎盤微絨毛片を用いたナトリウム依存性 SystemAアミノ酸輸送活性は、40分間直線性に増加した（n=6）（図(1)-10：タイムコース実験）。培養胎盤微絨毛片の環境化学物質曝露実験において20分間のナトリウム依存性C^{14}-MeAIB uptake をSystemAアミノ酸輸送活性として環境化学物質曝露群と非曝露群の間で比較検討することとした。

（３）　環境化学物質が SystemAアミノ酸輸送活性に与える影響（図(1)- 11,12,13,14）

in vitroにおいてアルデヒド類、金属元素、樹脂原料の胎盤微絨毛片への60分間の曝露によるSystemAアミノ酸輸送活性の変化を調べた（n=12）。

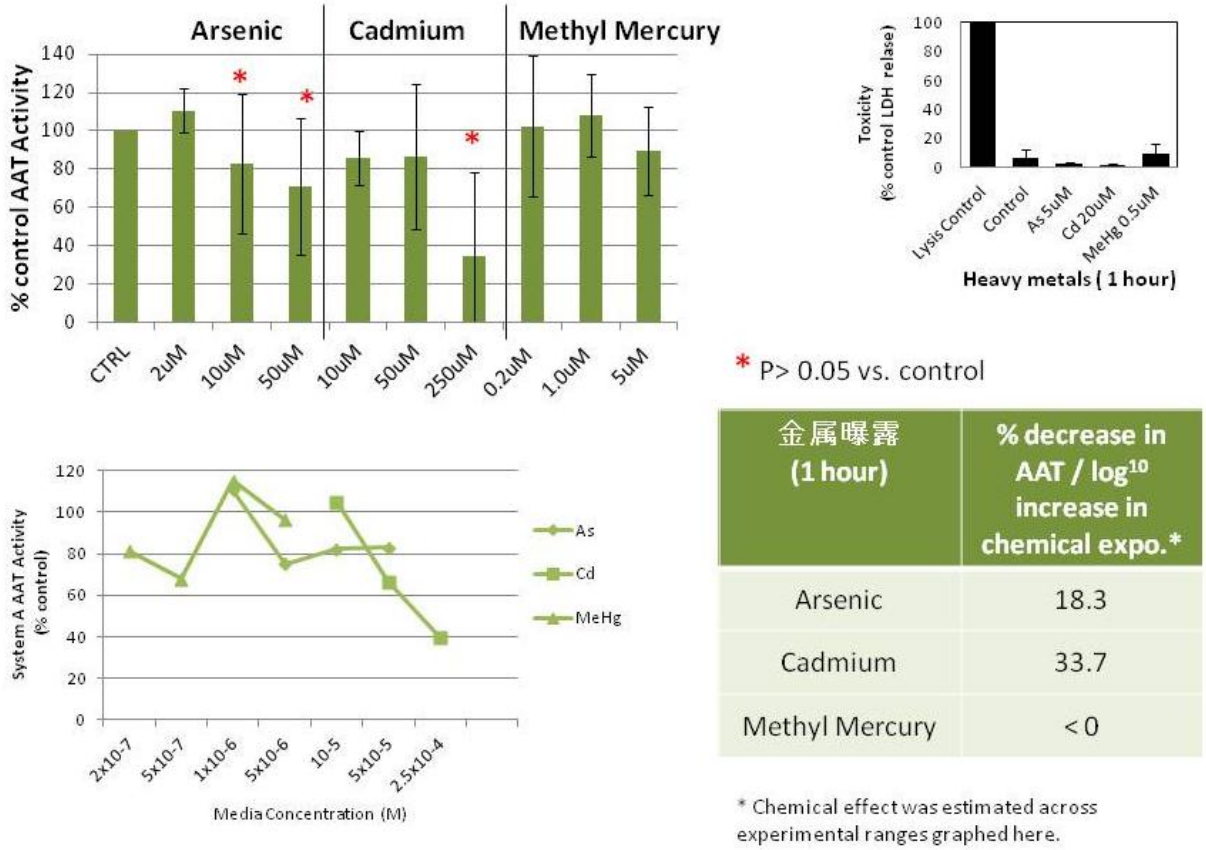
図(1)- 11にアルデヒド類曝露によるアミノ酸輸送活性の変化を示す。



図（１）－１１：アルデヒド類によるアミノ酸輸送障害

図(1)- 11左上部の棒グラフに示すようにグルタルアルデヒドは比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。ホルムアルデヒドは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アセトアルデヒドは変化させなかった。図(1)- 11右上部の棒グラスに示すように全てのアルデヒド類は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。アルデヒド類添加による細胞障害性が低いことが示された。図(1)- 11下部に示すようにグルタルアルデヒドが最も強くアミノ酸輸送活性を低下させた。アルデヒド類のなかで、内視鏡の消毒薬などに利用されるグルタルアルデヒドは胎盤アミノ酸輸送障害を起こす毒性が高く危険であることが示唆された。

図(1)- 12に重金属曝露によるアミノ酸輸送活性の変化を示す。

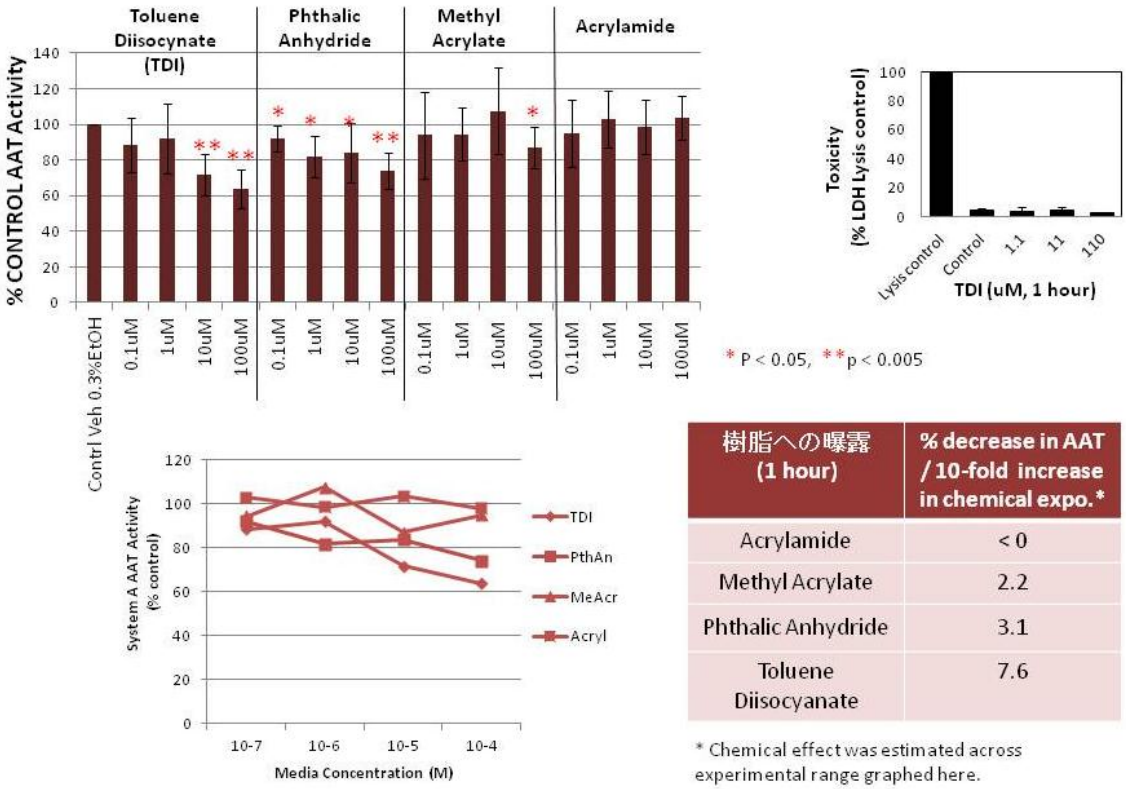


金属曝露 (1 hour)	% decrease in AAT / log^{10} increase in chemical expo.*
Arsenic	18.3
Cadmium	33.7
Methyl Mercury	< 0

図（１）－１２：重金属によるアミノ酸輸送障害

図(1)- 12左上部に示すようにヒ素は比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。カドミウムは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。メチル水銀は変化させなかった。図(1)- 12右上部に示すように全ての金属元素は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。金属元素添加による細胞障害性が低いことが示された。我々の研究の結果、カドミウムは胎盤通過性が低いが、カドミウムは胎児に直接到達しなくても、間接的に胎盤アミノ酸輸送障害を起こし胎児発育に悪影響を起こす可能性が示唆された。

図(1)- 13に樹脂原料曝露によるアミノ酸輸送活性の変化を示す。



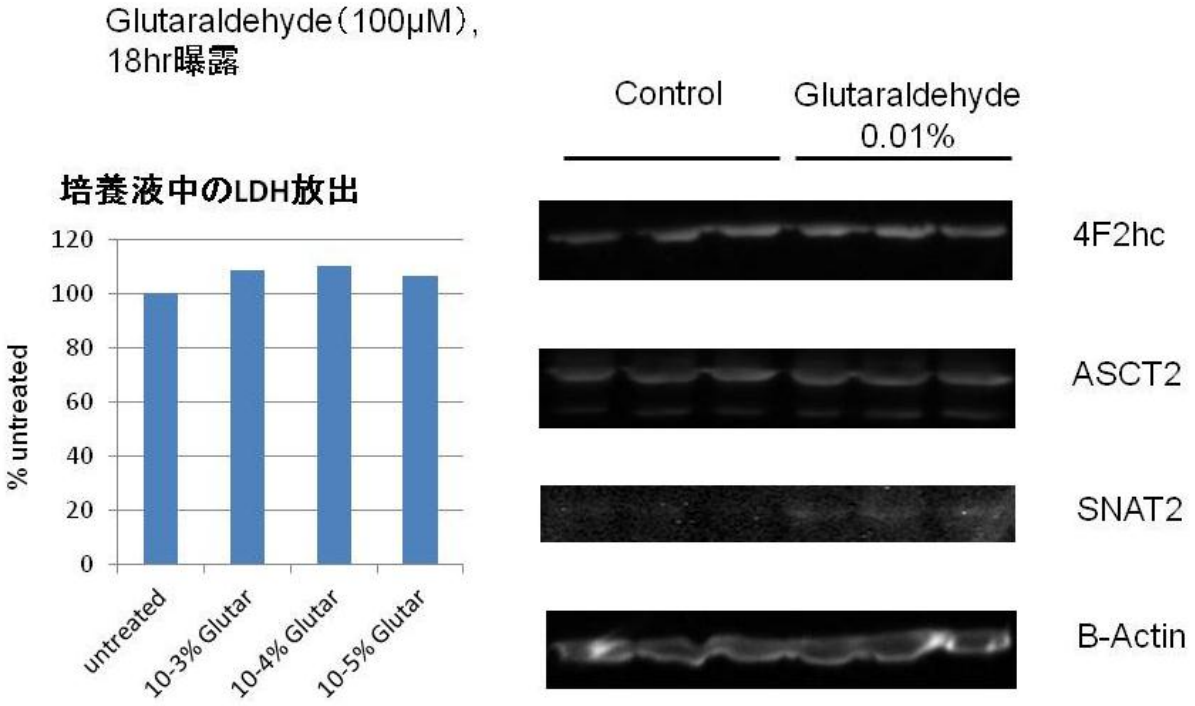
樹脂への曝露 (1 hour)	% decrease in AAT / 10-fold increase in chemical expo.*
Acrylamide	< 0
Methyl Acrylate	2.2
Phthalic Anhydride	3.1
Toluene Diisocyanate	7.6

* Chemical effect was estimated across experimental range graphed here.

図（１）－１３：プラスチック樹脂原料によるアミノ酸輸送障害

図(1)- 13左上部に示すようにトリレンジイソシアネート、無水フタル酸は比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させたが、メチルアクリレートは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アクリルアミドは変化させなかった。図(1)- 13右上部に示すように全ての樹脂原料は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。これらの樹脂原料添加による細胞障害性が低いことが示された。図8下部に示すように樹脂原料のの中でトリレンジイソシアネートが最も強力にアミノ酸輸送活性を低下させた。樹脂原料は近代社会では一般的に多用され胎児発育を修飾する環境化学物質として重要であると考えられた。

図(1)－14にグルタルアルデヒド曝露による糖・アミノ酸輸送蛋白の定量（ウエスタンブロット法）結果を示す。

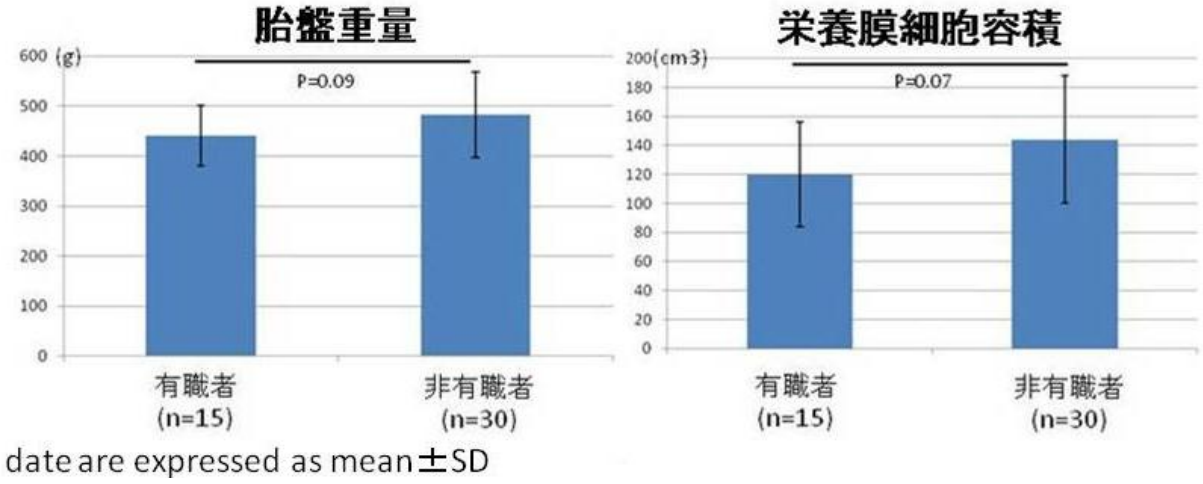


図（１）－１４：グルタルアルデヒド曝露による糖・アミノ酸蛋白分子構造の評価

胎盤絨毛を18時間グルタルアルデヒドに曝露したが、図(1)－14右のウエスタンブロットで示すようにアミノ酸輸送蛋白（L型、B°型）、糖輸送蛋白（SNAT２）の発現（分子構造）に変化は認められなかった。図(1)－14左に示すようにいずれの濃度においても培養液中のLDH（乳酸脱水素酵素）の上昇は認められなかった。

（４）　妊婦の職業歴と胎盤基礎データおよび機能の相関性（図(1)-15）

有職者群：妊娠中も職業に従事している有職者（n=15）と非有職者群：専業主婦（n=30）との間おいて胎盤基礎データおよび胎盤機能について比較検討した。有職者群においては、胎盤重量と栄養膜細胞容積が減少傾向にあった。今後症例を増やして再検討する予定である。両郡間に分娩週数や出生児体重に有意差は認められなかった。また、両郡間に胎盤低酸素指標であるPlGF(Placental Growth Factor)やsFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor1)の発現にも有意差を認めなかった。胎盤におけるPlGFやsFlt-1は、胎盤蛋白1mg当りの蛋白量（pg/mg）として算出した。



図（１）－１５：有職者と非有職者における胎盤機能の比較

（５）考察

Polychlorinated biphenyls(PCBｓ)は母体血で臍帯血より有意に高い傾向にあり、分子量が大きいPCBほど胎盤を通過し難い傾向にあった。母体・臍帯血液中のPCBs濃度上昇に伴い、胎児栄養化を担う合胞体栄養膜細胞が減少することを世界で先駆けて発見し、PCBs曝露による胎児発育制限機構の1つの可能性を見出した。また、PCBs濃度上昇に伴い胎盤血管新生に寄与するPlGF産生は亢進していることを発見した。これは正常妊娠における胎盤の適応機能を反映していると考えられた。今回分析を行った農薬と胎盤機能や胎児発育障害に関する過去の報告は少ない。今回測定されたクロルデン類のtrans-Chlordane以外の農薬において、母体血中の農薬濃度は臍帯血中の農薬濃度と比較し、有意に高い値を示した。 また、母体血・臍帯血中のクロルデン類であるcis-Nonachlor、trans-Nonachlor、ヘキサクロロベンゼン（HCB）濃度とPlGFは有意な関係が認められた。これら結果より、農薬に対する胎盤のバリア機構は比較的強いと考えらたが、胎盤は母体の農薬曝露に対してPlGF産生を増加させる生物活性を有することが示唆された。。通常、特発性の子宮内発育遅延症例では、PlGFとｓFlt-1は変化がないか共に減少するとする報告が多い。しかしながら、今回の我々の研究結果から喫煙に伴うPlGFとｓFlt-1の変化と同じように妊婦のPCBsや農薬曝露によって、胎盤においてPlGF産生亢進およびsFlt-1産生低下という特有の変化（プロファイル）を有する可能性があり化学物質曝露に関与する子宮内発育遅延発症の診断に臨床応用できることも期待される。

平成22年度、原子吸光法を用いた結果、妊娠末期の9症例中7例の母体・胎児試料において水銀が検出された。水銀においては母体血中よりも胎児血中で濃度が高く、世代間で濃縮傾向が認められた。カドミウムは母体試料で検出されたが、臍帯静脈血では検出されず、胎盤通過性の低さが確認された。鉛、ヒ素、農薬は、全ての生体試料において測定限界以下であった。ヒ素分析は、生体試料採取後（採血後）、4時間以内に検査に提出したが、検体不良による測定不能との結果が多く、採血から測定までのプロセスについて特に注意を要すると考えられた。水銀やカドミウムはin vivoでの測定が可能であり、実際の生体内レベルを知ることができ、in vitroにおける至適濃度としての指標となると考えられた。平成23年度、金属測定法をICP-Ms法に変更し、妊婦・胎児（臍帯血）9例（内１例は子宮内胎児死亡、１症例は重症妊娠悪阻のため人工妊娠中絶）の金属濃度ついて分析した。水銀においては母体血中よりも胎児血中で常に濃度が高く、やはり世代間で濃縮傾向があった。カドミウムも同様に母体試料で検出されたが、臍帯静脈血では検出されず、胎盤通過性の低さが確認された。今回測定した農薬や重金属濃度は全て基準値以下であった。しかしながら、in vivo 或いはin vitro実験においてマンガン、鉛、ヒ素、カドミウムはアミノ酸輸送活性を減少させた。これらの結果は、過去の文献でヒ素や鉛曝露により子宮内胎児発育制限を発症するという報告に一致しておりその発症メカニズム解明に本研究成果は貢献している。

図(1)-16に過去の文献による重金属の実験に用いられた分析濃度、人体への曝露経路、健康リスクを示す。

金属元素	分析濃度	曝露源	健康リスク	参考文献
ヒ素	2-50uM	Contaminated drinking water, foods, mining, agriculture	Carcinogen, Neurotoxin, FGR	Dakeishi M et al. 2006 McCarty KM et al. 2011 Xu L et al. 2011
カドミウム	10-250uM	Agriculture, Dietary intake (rice, shellfish) , Smoking	Carcinogen, Kidney, Bone dis-function	Ikeda M et al. 2004 Sikorski R et al. 1988 Satarug S et al. 2011
メチル水銀	0.2-5uM	Fish associated with industrial release to ocean; MeHg (fungicide)-treated grains, etc.	Developmental Neurotoxin	Murata K et al.2007 Tohoku JEM Grandjean P et al. 2010 Env Health Prospectives
鉛	10-250uM	Wide variety occupational and environmental sources associated with combustion fuels, mining	FGR, Pregnancy Complications, Hypertension, Neurocognitive deficits	Vigeh M et al. 2011 Kosnett MJ et al 2007

図（１）－１６：重金属の人体への影響

in vitroにおいてヒ素は比較的低濃度より濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させた。カドミウムは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。メチル水銀は変化させなかった。全ての金属元素は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。

図(1)-17に過去の文献によるアルデヒド類の実験に用いられた分析濃度、人体への曝露経路、健康リスクを示す。

アルデヒド類	分析濃度	曝露源	健康リスク	参考文献
グルタルアルデヒド	0.00001-0.001%	Medical occupation, Chemical production, General indoor air	Irritation, Allergy, Spontaneous abortion	Takigawa T and Endo Y 2006
ホルムアルデヒド	0.00001-0.001%	Internal combustion engine exhaust; Cigarettes; Furniture, carpet, fabric, and particle wall board; Metabolism of Ethanol, drugs and Xenobiotics.	Fetal neural-degeneration, carcinogenesis, skin and lung damage	O`Brien PJ et al. 2005 Nielson GD et al. 2010 Naya M and Nakanishi J 2005
アセトアルデヒド	0.00001-0.001%			

図（１）－１７：アルデヒド類の人体への影響

in vitroの実験においてグルタルアルデヒドは比較的低濃度より、濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させ、ホルムアルデヒドは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アセトアルデヒドは変化させなかった。全てのアルデヒド類は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。グルタルアルデヒドが最も強くアミノ酸輸送活性を低下させた。これらの結果は、過去の文献でのグルタルアルデヒドやホルムアルデヒド曝露による胎児毒性の報告に一致しておりその発症メカニズム解明に本研究成果は貢献している。

図(1)-18に過去の文献による樹脂原料の人体への曝露経路や濃度を示す。

樹脂原料	特徴および使用用途	分析濃度	曝露源	健康リスク	参考文献
トリレンジイソシアネート	Highly reactive molecules used to generate large polymers	0.1-100uM	Urathane foams, Occupational TDI production or use	Allergy, Asthma, Hypersensitivity pneumonia, contact dermatitis.	Ogawa H, et al. 2006 Chiung YM, et al. 2009 Mori T, et al. 2012
フタル酸	Reactive organic molecule used in plastic production	0.1-100uM	Occupations associated with plastic production, recycling and waste processing.	Dermatitis, Allergen sensitizer	Mori T, et al. 2012 Pakarinen P, et al. 2002
メチルアクリレート	Small organic molecule used in polymer production	0.1-100uM	High volume chemicals used in producing coatings, building materials, furniture, prosthetics, cosmetics.	Contact dermatitis, Maternal and fetal toxicity observed in rats.	Saillenfait AM et al. 1999 Kanerva L, et al. 1996
アクリルアミド	Reactive, low molecular weight, vinyl compound. Used in construction, oil, paper manufacturing.	0.1-100uM	Found in cosmetics, water treatment and pesticide formulas. Produced with cooking at high temperatures. Found in sugar, potato, bread, snacks and coffee products, as well as cigarette smoke.	Carcinogen, neurotoxin, and reproductive toxin. In animals acrylamide led to decreased litter size and reduced pup weight.	Friedman M, et al. 2003 Exon JH, 2006

図（１）－１８：樹脂原料の人体への影響

in vitroの実験においてトリレンジイソシアネート、無水フタル酸は比較的低濃度より、濃度依存性にアミノ酸輸送活性を低下させたが、メチルアクリレートは高濃度でのみアミノ酸輸送活性を低下させた。アクリルアミドは変化させなかった。全ての樹脂原料は培養液中の乳酸脱水素酵素を増加させなかった。過去の文献ではトリレンジイソシアネートやフタル酸の生殖毒性の報告はあまりないため、本研究成果はこれらの化学物質の胎児毒性に関する新たな知見提供に貢献している。

これらの結果からアルデヒド類ではグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、金属元素ではヒ素、カドミウム、樹脂原料ではトリレンジイソシアネート、無水フタル酸、メチルアクリレートはアミノ酸輸送活性を低下させ、胎児発育を修飾する環境化学物質として重要であると考えられた。カドミウムは胎盤通過性が低く、直接胎児に到達しなくても、高濃度では胎盤機能を修飾し間接的に胎児発育を制限する可能性が示唆された。樹脂は近代社会では一般的に多用され胎児発育を修飾する環境化学物質として重要であると考えられた。胎盤絨毛を18時間グルタルアルデヒドに曝露したが、アミノ酸輸送蛋白（L型、B°型）、糖輸送蛋白（SNAT２）の発現（分子構造）に変化は認められずこれらの環境化学物質が糖・アミノ酸輸送蛋白の分子構造の変化をしたり発現を抑制したりしている可能性は否定的であった。これらの環境化学物質によるアミノ酸輸送機能を修飾するメカニズムについてはさらなる検討が必要である。

また、妊娠中も職業に従事している妊婦群では、非有職者群に比較して胎盤重量と単位胎盤当りの栄養膜細胞容積が減少傾向であった。両群間に胎盤低酸素の指標である胎盤増殖因子PlGF(Placental Growth Factor)、可溶性血管内皮増殖因子タイプ１

sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor1)の差はなく、胎盤への母体血供給不足は有職者妊婦における胎盤機能障害の要因として否定的であり、労働環境に胎盤機能を修飾する因子が存在する可能性が示唆されさらなる検討が必要と考えられた。

５．本研究により得られた成果

（１）科学的意義

子宮内胎児発育遅延児では正常児に比べ周産期死亡率は８倍に上り、さらに精神神経発達障害、小児の肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、また成人後の心血管疾患や糖尿病発症のリスク因子を有する。胎盤は母体胎児間の物質交換を担い､正常な胎児発育・発達は胎盤の栄養素輸送に大きく依存している。

本研究の成果により①PCBｓは低濃度曝露でも胎盤の栄養素輸送機能を担う合胞体栄養膜細胞数を減少させ胎盤機能を修飾し非常に高い生物活性を有し胎児毒性があり危険であること。また、喫煙時のようにPCBｓ曝露に対する胎盤産生蛋白（Placental growth factor, sFlt-1）の修飾には特有のプロファイルが存在すること。②農薬に対して胎盤のバリア機構は比較的強いと考えられたが、クロルデン類であるcis-Nonachlor、trans-Nonachlor、ヘキサクロロベンゼン（HCB）濃度とPlGFは有意な関係が認められ、胎盤はこれらの農薬曝露に対してＰｌＧF産生を増加させる生物活性を有することが示唆された。③多種多様な環境化学物質のなかでアルデヒド類、重金属、プラスチック樹脂が胎盤アミノ酸輸送機能を低下させることが判明した。

環境化学物質は、胎盤栄養素輸送活性を修飾することにより、胎盤通過性がなくとも間接的に胎児毒性を生じることが示された。また、労働環境には、胎盤機能を修飾する因子が存在することが示唆された。本研究の成果により胎盤の栄養素輸送障害を引き起こすような環境化学物質が抽出されたため、生殖期・妊娠女性への曝露を軽減し、子宮内胎児発育遅延を減少させることが期待される。その結果、周産期死亡率のさらなる減少による社会貢献、また生活習慣病減少による医療経済への多大な貢献も期待される。さらに、エコチル調査では、児の身体発達、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫アレルギー系の異常、代謝・内分泌系異常の有無を出生時から12歳まで追跡調査する。本研究により、胎児期の栄養素の獲得障害（胎盤栄養素輸送障害）と前述した胎児・小児期に起こる疾患との因果関係についても明らかになる可能性がある。本研究の成果は、これらの疾患の早期発見・早期治療に貢献することも期待される。

（２）　環境政策への貢献

妊娠女性の鉛、水銀、ヒ素などの金属や有機塩素系農薬、有機リン系農薬、PCBsなどの環境由来化学物質への曝露と新生児出生体重の減少については、その関連性が疫学的調査により示唆されている。しかしながら、これらの環境由来化学物質がどのように子宮内でヒト胎児発育を制限するのかについては未解決である。さらに、どのようなレベルの曝露が危険であるのかについてはほとんどデータがないのが現状である。

本研究により、多種多様な金属、農薬、ダイオキシン類のような環境由来化学物質の中の一体ど

のような物質が生物活性を有して胎盤機能栄養素輸送障害を介して胎児発育制限を起こし得るのかin vivo 或いはin vitro実験において抽出することができた。また、どのようなレベル（濃度）でその悪影響が発現するのかin vivo 或いはin vitroで予測することができる。その結果、母体が過剰に曝露されると胎盤の栄養素輸送活性を障害することによって胎児発育を制限する環境化学物質を特定することができる。得られたデータは生殖年齢の女性における環境化学物質の許容摂取基準の作成に貢献すると思われ、周産期医療においても適切なリスク管理体制を構築できると期待される。

＜行政が既に活用した成果＞

特に記載すべき事項はない

＜行政が活用することが見込まれる成果＞

①PCB s は低濃度曝露でも胎盤の栄養素輸送機能を担う合胞体栄養膜細胞数を減少させ胎盤機能を修飾し非常に高い生物活性を有し胎児毒性があり危険であること。

⇒行政は胎児健常性を守るため、妊婦のPCB s 曝露を最小限にすることを産科婦人科学会などを通じて国民に知らせることが必要であるかもしれない。

②喫煙時のようにPCB s 曝露に対する胎盤産生蛋白（Placental growth factor, sFlt-1）の修飾には特有のプロファイルが存在すること。

⇒行政は特発性胎児発育制限が化学物質で惹起される場合、胎盤産生蛋白（Placental growth factor, sFlt-1）の特有のプロファイルが存在し、内因性の原因による胎児発育制限との区別に活用できる可能性がある。

③多種多様な環境化学物質のなかでアルデヒド類、重金属、樹脂原料が胎盤アミノ酸輸送機能を低下させることが判明した。

⇒行政はアルデヒド類ではグルタルアルデヒド、ホルムアルデヒド、金属元素ではヒ素、カドミウム、樹脂原料ではトリレンジイソシアネート、無水フタル酸、メチルアクリレートはアミノ酸輸送活性を低下させ、胎児発育を修飾する可能性が存在することに留意すべきであると思われた。

６．国際共同研究等の状況

定量的胎盤栄養素輸送活性の実験系は世界的に行える施設が少なく、研究代表者は平成15年7月－平成17年7月：米国ピッツバーグ大学、Magee-Womens Research Institute に博士研究員として勤務中「培養小絨毛片を用いた定量的糖・アミノ酸輸送の実験手技」について学んだ。同研究所のJames M. Roberts 博士とCarl A. Hubel博士は妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延、妊娠・胎盤生理学の世界的第一人者で、研究代表者は本研究課題遂行のため多くのアドバイスを彼らから得ることができる。申請者は、現在も「環境化学物質と胎児発育制限」、「妊娠高血圧症候群における子宮内胎児発育制限のメカニズムの検討」の共同研究を行っている。平成25年3月16日～平成25年3月22日：Magee womens research institute, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburghを訪問し、環境化学物質の胎盤栄養素輸送機能障害について講演を行い質疑・応答を行った。また子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病における胎盤アミノ酸輸送機能障害についての講演を行い質疑・応答を行った。3名の有識者と上記内容に関し

て個別にディスカッションしフィードバックを得た。今後、環境化学物資がどうのように胎盤栄養素輸送機能を修飾するのか彼らとの継続的な共同研究を行い解明して行く。

最も研究協力関係にあるCarl A Hubel博士の所属について下に記す。

Carl A. Hubel, PhD
Associate Professor
Magee-Womens Research Institute;
Dept. Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences,
University of Pittsburgh School Of Medicine;
Dept. Environmental and Occupational Health, University of Pittsburgh
Graduate School of Public Health
hubelca@upmc.edu | Tel: 412-641-6130 | Fax: 412-641-1503

７．研究成果の発表状況

（１）誌上発表

＜論文（査読あり）＞

1) Mayumi Tsuji; Yukiyo Aiko; David J Askew; Toshiro Kawamoto; Tohru Hachisuka; Chihaya Kooriyama; Mai Myoga; Chiharu Tomonaga; Fumio Matsumura; Ayumi Anan; Masayuki Tanaka; Hsu-Sheng Yu; Yasuko Fujisawa; Reiko Suga; Eiji Shibata, PLACENTA 2013 In press "Polychlorinated Biphenyls (PCBs) decrease the Placental Syncytiotrophoblast Volume and increase Placental Growth Factor (PlGF) in the placenta of normal pregnancy"

＜査読付論文に準ずる成果発表＞（「持続可能な社会・政策研究分野」の課題のみ記載可。）

特に記載すべき事項はない

＜その他誌上発表（査読なし）＞

1) Eiji Shibata, Toshihiro Kawamoto, Yukiyo Aiko, David J Askew, Rei Suga, Mai Myoga, Toru Hachisuga: The official Journal of the Society for Gynecologic Investigation, vol. 19, no. 3 (supplement), 380A, March (2012)
-Investigation for the Effect of the Environmental Contaminants Exposure on the Placental Amino Acid Transport Activity-

（２）口頭発表（学会等）

1) 愛甲悠希代、柴田英治、David J. Askew、蜂須賀徹、菅　礼子、阿南あゆみ、田中政幸、辻真弓、川本俊弘：日本産業衛生学会九州地方会（2011）
「妊娠中の労働が胎盤機能に与える影響の検討」
「妊娠中の母体の体重変化と胎盤栄養素輸送機能についての検討」

2) Eiji Shibata, Toshihiro Kawamoto, Yukiyo Aiko, David J Askew, Rei Suga, Mai Myoga,

Toru Hachisuga: 59th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation, March (2012) -Investigation for the Effect of the Environmental Contaminants Exposure on the Placental Amino Acid Transport Activity-

（３）出願特許

特に記載すべき事項はない

（４）シンポジウム、セミナー等の開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない

（５）マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない

（６）その他

特に記載すべき事項はない

８．引用文献

特に記載すべき事項はない

(2) 胎盤のアミノ酸・糖輸送活性および低酸素障害に関する研究

産業医科大学医学部　　柴田英治・蜂須賀 徹

平成22(開始年度)～24年度累計予算額：19,031千円（一括使用）
（うち、平成24年度予算額：4,838千円）
予算額は、間接経費を含む。

［要旨］
エコチル調査「パイロット調査」55症例の妊娠・分娩・胎盤基本情報、胎盤低酸素指標、分子生物学的胎盤機能（栄養素輸送）データを得た。ヘマトキシレン・エオジン(H.E.)染色の画像解析による胎盤栄養膜細胞容積の定量は可能であり、胎盤機能を反映する因子として重要であると考えられた。ラパマイシンの哺乳類標的：Mammalian target of rapamycin(mTOR)シグナリングは、環境化学物質などのストレスに反応する因子と考えられ、胎盤におけるmTOR定量とその活性化について分析した。
妊娠高血圧症候群および子宮内胎児発育遅延の胎盤では胎児低栄養に適応し、合胞体栄養膜細胞においてアミノ酸輸送蛋白およびmTORシグナリング発現が亢進していることが示唆された。胎盤にはストレス（環境化学物質・低酸素・低栄養など）に反応し、mTORシグナリング修飾を介してアミノ酸輸送蛋白発現などのレギュレーションを行い、胎児栄養障害に適応するメカニズムが存在することが示唆された。化学物質による胎児発育制限のメカニズムを解明する上で交絡因子となる疾患における栄養素輸送機能の修飾機構の一部が解明された。

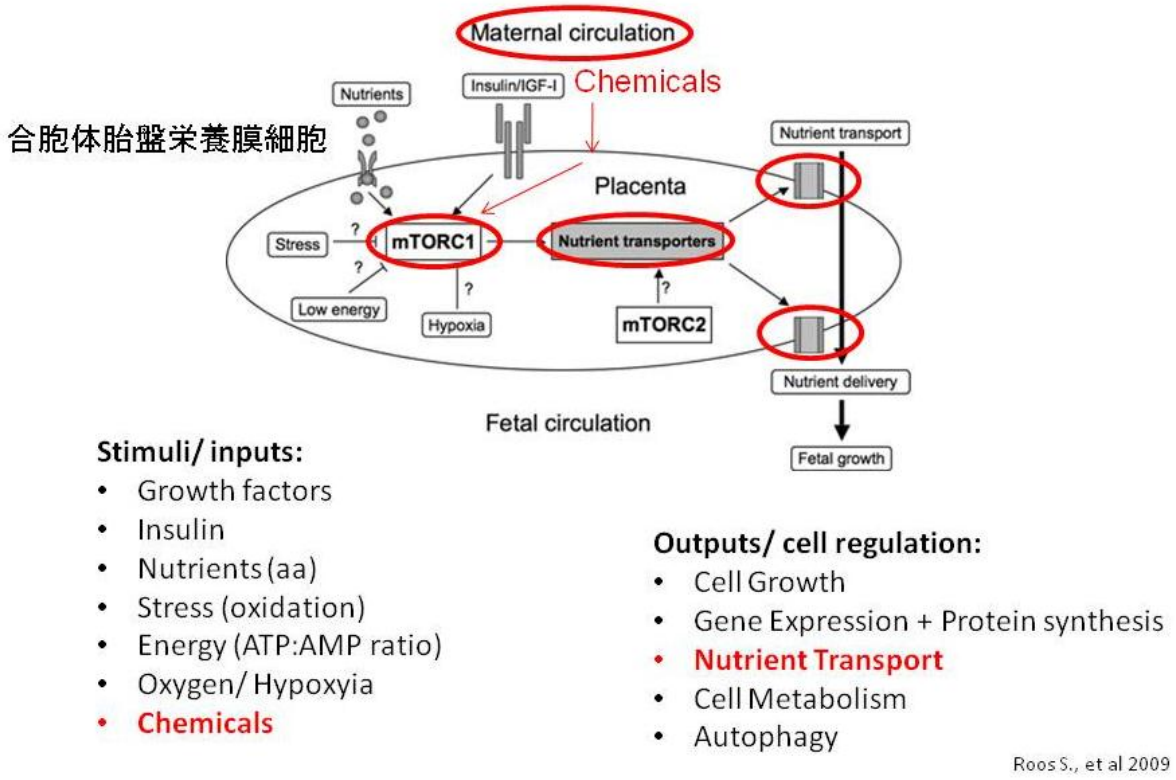
［キーワード］子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、胎盤栄養素輸送、アミノ酸輸送、mTOR

１．はじめに

近年、病的に胎児発育が制限されている子宮内胎児発育遅延児は、将来様々な疾患（先天性奇形・周産期死亡率の上昇・胎児機能不全・学習障害・多動・注意欠陥障害・神経学的異常・生活習慣病）の有病率が高いことが報告されている[1)]。胎児期に低栄養にさらされた児は子宮内発育遅延ばかりか、将来の生活習慣病のリスクにもさらされていると考えられている。子宮内胎児発育遅延は、胎盤機能障害（栄養素輸送障害）が主病態と考えられており、環境化学物質が与える胎児・小児疾患を論じる場合、総合的な胎盤機能評価が極めて重要であり、本研究は、我が国の「エコチル調査」においても重要な役割を果たすと考えられる。
胎児発育を病的に制限する疾患である子宮内胎児発育遅延や妊娠高血圧症候群の基本病態は、母体から胎盤へ供給される血液循環不全（子宮螺旋動脈再構築障害）である。この循環不全に伴う胎盤低酸素障害は、胎児発育を制限する因子として重要である。そこで我々は、胎盤低酸素に反応して変化する胎盤増殖因子：PlGF(Placental Growth Factor)や可溶性血管内皮増殖因子タイプ１：sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor1)の発現について検討し、環境化学物質が胎盤低酸素に起因しない胎児発育制限メカニズムを有するか否か検討することとした。

また近年、化学物質や低酸素などの環境ストレスに反応して細胞内におけるタンパク合成を修飾するmTOR（mammalian target of rapamycin　哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）シグナリングが注目されている[2) 3)]。さらに胎盤におけるmTORシグナリングは、胎児発育にも関与していることが報告されている[4) 5)]。

図(2)-1に環境化学物質曝露による胎盤の生物反応を示す。図のように母体循環（maternal circulation）から胎盤に到達した化学物質は合胞体栄養膜細胞のｍTORC1シグナル活性化を活性化を介して栄養素輸送体発現のコントロールを行い胎児発育を制御していることが示唆されている。



図（２）－１化学物質曝露による胎盤合胞体栄養膜細胞の反応

環境化学物質が胎盤のｍTORシグナルに与える影響を明らかにするため、正常妊娠と胎児発育が病的に変化している疾患群（子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病）の胎盤におけるmTORシグナル発現について検討した。

２．研究開発目的

子宮内胎児発育制限は、先天奇形、学習障害、多動、注意欠陥障害、神経疾患、将来の生活習慣病などのリスク因子であり、エコチル調査のアウトカムそのものに一致するものが多い。子宮内発育遅延の基本病態は胎盤機能障害（栄養素輸送障害）であり、エコチル調査本調査においても胎盤機能評価を行うことは重要であると考えられる。今回、エコチル調査「パイロット調査」55症例の妊娠・分娩・胎盤基本情報、胎盤低酸素指標、分子生物学的胎盤機能（栄養素輸送）データを取得・蓄積し、「エコチル調査」パイロット調査において測定される母体が曝露を受けた環境化学物質濃度との間に相関性について検討することを目的とした。さらに、胎盤低酸素に反

応して変化する胎盤蛋白であるPlGF(Placental Growth Factor)、
sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor-1)の発現について検討し、環境化学物質が胎盤低酸素に起因しない胎児発育制限メカニズムを有するか否か検討することとした。
また、胎児発育に胎盤のmTORシグナルやアミノ酸輸送蛋白がどのように関与しているのか詳細に知るため、正常妊娠と胎児発育が病的に変化している疾患群（子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病）の胎盤におけるmTORシグナルとアミノ酸輸送蛋白の発現を比較検討した。

３．研究開発方法

（１）　胎盤採取・保存・基本データ管理・胎盤形態学的分析

エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の胎盤の試料採取及び形態学的検討を行った。

１）試料採取・保存方法

a．妊娠・分娩・胎盤の基礎データ取得【母体年齢、分娩週数、分娩方法、出生児体重、妊娠週数で補正された出生体重パーセンタイル値、胎盤重量、胎盤体積（面積、厚み）、臍帯付着部位など】

b．分娩後、直ちに採取し液体窒素で凍結した胎盤組織2つ（3×3×3cm）を-70℃で保存。

c．ホルマリン固定した胎盤片｛胎盤組織2つ（3×3×3cm）｝及びそのパラフィン包埋（薄切切片作成）。

２） 胎盤のヘマトキシリン・エオジン（H.E.）染色標本の画像解析による形態学的分析（n＝55）。検討項目は以下である。

a．合胞体栄養膜細胞（Syncytiotrophoblast）の定量化：胎盤栄養素輸送を担う栄養膜細胞層容積の分析

b．胎盤血栓・梗塞範囲の定量化

c．胎盤絨毛間腔（胎盤内の母体血流スペース）の定量化（添付資料４参照）

d．末梢絨毛の発達度の評価

e．絨毛膜羊膜炎の有無

f．螺旋動脈再構築障害の評価

（２）胎盤におけるMammalian target of rapamycin (mTOR)シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討（n＝55）

エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の胎盤のL型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）、B°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）、およびmTORシグナリング(mTOR、p-70 Ｓ６K、リン酸化-p-70 S6K：mTORシグナル活性化)の胎盤における発現の程度をWestern blot法で分析した。また、妊娠における基本データとｍTORシグナリングの相関について分析した。

（３）胎盤におけるPlGF(Placental Growth Factor)、sFlt-1(Soluble-VEGF-Receptor 1)の発現の検討（n＝55）

胎盤低酸素の指標として、胎盤中の胎盤産生蛋白であるPlGF、sFlt-1の発現を、エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例についてELISA法（R&D systems）で測定定量し

た。胎盤におけるPlGFやsFlt-1は、胎盤より抽出された胎盤総蛋白1mg当りに含まれる蛋白量（pg/mg）として算出した。

（４）正常・妊娠高血圧症候群（PE）・子宮内胎児発育遅延（IUGR）・妊娠糖尿病/糖尿病合併妊娠（GDM/DM）胎盤におけるmTORシグナリング、アミノ酸輸送蛋白発現、および画像解析による病理学的検討の検討

胎盤機能障害に基づき胎児発育が制限されている子宮内胎児発育遅延(IUGR)や妊娠高血圧症候群(PIH)、また逆に胎児発育が異常に更新した妊娠糖尿病（GDM/DM）の胎盤におけるmTORシグナリングについて分析した。アミノ酸輸送蛋白の胎盤における発現についてはIUGRとの関連が深いL型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）について免疫組織学的に分析し比較検討した。また正常群と疾患群における画像解析による胎盤の病理学的解析を行った。妊娠末期に分娩に至った正常胎盤（10例）、PIH胎盤（10例）、IUGR胎盤（10例）、GDM/DM胎盤（10例）を研究対象とした。

（５）エコチル調査本調査における総合的胎盤栄養素輸送機能機能評価

平成24年度より北九州市八幡西区においてエコチル調査本調査でリクルートされた参加者（約600例：詳細調査対象者は約30人の見込み）の胎盤絨毛のアミノ酸輸送活性などの胎盤総合的栄養素輸送機能評価を行いそのデータを蓄積する。今後本調査のデータ固定がなされ妊娠・分娩時の臨床データや小児疾患との関連性を解析する。

４．結果及び考察

（１）胎盤採取・保存・基本データ管理・胎盤形態学的分析・職業歴・分子生物学的分析の完遂

１） 妊娠・分娩・胎盤の基礎データ取得（母体年齢、分娩週数、分娩方法、出生児体重、妊娠週数で補正されたBirthweight Centile、胎盤重量、胎盤体積（面積、厚み）、臍帯付着部位など

２） 胎盤の病理学的（画像解析による形態学的分析：ヘマトキシリン・エオジン（H.E.）染色）検討（n＝55）。検討項目における考察・問題点を下に記す。

a．合胞体胎盤栄養膜細胞の定量化

胎盤栄養素輸送を担う合胞体栄養膜細胞数の評価は胎盤機能評価において重要であり、今回行った手法により実行可能である。

b．胎盤血栓・梗塞範囲の定量化

胎盤の無機能部位である血栓・梗塞巣範囲の定量化は胎盤機能評価において重要であり、今回行った手法により実行可能である。

c．絨毛間腔（胎盤内の母体血流スペース）の定量化

胎盤の母体血流スペースの定量化は胎盤機能や発達の評価に有用であり、今回行った手法により実行可能である。

d． 末梢絨毛の発達度の評価

主観評価となる傾向にあり、評価法を再検討する必要がある。

e． 絨毛膜羊膜炎の有無

胎盤の感染は妊娠予後や胎盤機能を修飾する因子として重要であり評価は重要である。今回の

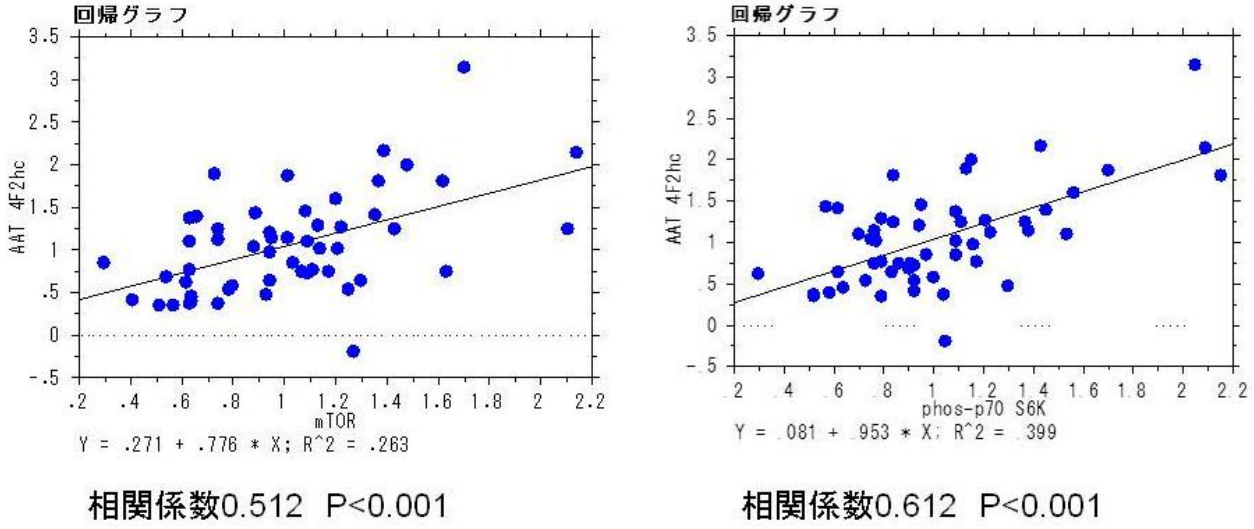
胎盤生検では胎盤胎児面の欠損が目立ち、絨毛膜羊膜炎の評価困難な症例が多かった。今後、①胎盤生検においては胎児面も確実に行うこと、②パラフィン切片でも確実に胎盤母体面から胎児面を切り出す必要性があることが認識された。

f.　螺旋動脈再構築障害の評価

胎盤母体面より評価することは困（子宮壁のPlacental bet biopsyが妥当）であり、子宮内胎盤着床部の生検が必要である。本研究の検討項目からは除外する必要があった。

（２）胎盤におけるMammalian target of rapamycin (mTOR)シグナリングおよびアミノ酸輸送蛋白発現の検討

エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例の胎盤のsystemAおよびLアミノ酸輸送蛋白（ASCT2、4F2hc）、およびmTORシグナリング(mTOR蛋白およびmTOR活性化シグナルであるp-70 Ｓ６Ｋとリン酸化-p-70 S6K)の発現の程度をWestern blot法で分析した。胎盤においてアミノ酸輸送蛋白（ASCT2、4F2hc）は、検出・定量された。またmTOR蛋白およびmTORターゲットであるp-70 Ｓ６Ｋとリン酸化-p-70 S6Kも検出・定量された。胎盤におけるmTORシグナル活性化が確認された。データは同一実験におけるβ-アクチン量との比で算出した。胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白（4F2hc）とmTORシグナル系には正の相関性があった（図(2)-2）。



図（２）－２：胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白発現とmTORシグナルの相関性

また、妊娠中の体重増加が多いほど胎盤重量は重くなり、それに従い胎盤１つあたりの合胞体栄養膜細胞容積は大きくなる傾向にあったが、単位胎盤あたりのL型アミノ酸輸送蛋白の発現は低い傾向にあった（図(2)-3,4）。

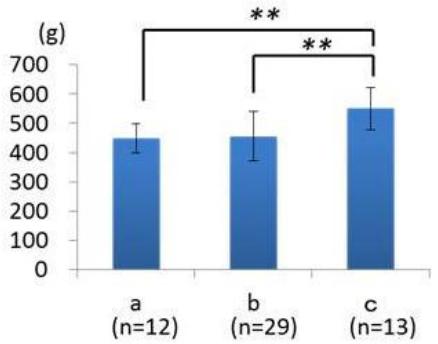
◆正常分娩55症例について、妊娠期間中の体重増加の程度により3群に分類。
a群:プラス0～4.9kg(12人)／b群:プラス5～9.9kg(29人)／c群:プラス10kg以上(13人)
【解析方法】ANOVA with post hoc(Fisher's PLSD)

母体・新生児基本情報

	a群(n=12)	b群(n=29)	c群(n=13)
年齢	31.7±4.4	30.3±4.7	30.1±4.6
非妊娠時体重(kg)	61.2±7.7	54.8±8.0	57.6±9.0
分娩時体重(kg)	62.7±7.4	62.2±8.0	71.2±8.8*
分娩週数	39w1d±1.7	39w5d±0.9	40w2d±1.5
出生体重(g)	2,950±833	2,967±338	3,282±352*
出生体重(centile)	18.8±15.4	20.3±16.1	30.4±24
分娩方法(帝王切開)	0/12(0%)	1/29(3%)	3/13(23%)

※1例は欠測値のため、除外

①胎盤重量

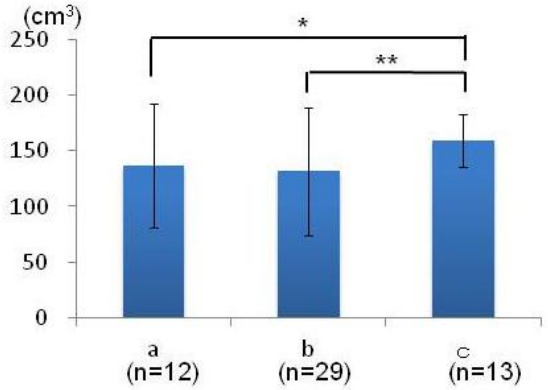


※1例は欠測値のため、除外
＊:P＜0.05　＊＊:P＜0.01

・ 妊娠中の母体体重増加が大きいほど、胎盤重量、児の出生体重が重くなる傾向にあった。

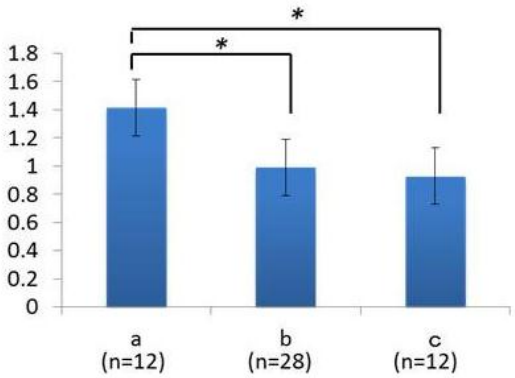
図（２）－３：母体の体重変化が胎児胎盤機能に与える影響　１

②合胞体栄養膜細胞容積の比較(画像解析)



※1例は欠測値のため、除外　＊:P＜0.05　＊＊:P＜0.01

③アミノ酸輸送蛋白の発現の検討(4F2hc)



※3例は欠測値のため、除外　＊:P＜0.05　＊＊:P＜0.01

・ 合胞体栄養膜細胞容積は母体体重増加が大きい群において、平均値が最大となった。
・ L型アミノ酸輸送蛋白は、母体体重増加が不良な程、高発現する傾向にあった。

妊娠中の母体体重増加によって胎盤機能が修飾され、児の出生体重が変化することが示唆された。
妊娠中に適切な体重管理を行うことが、母児の健康において重要であると考えられた。

図（２）－４：母体の体重変化が胎児胎盤機能に与える影響　２

（３）胎盤におけるPlGF(Placental Growth Factor)、sFlt-1(Soluble- VEGF-Receptor 1)の発現の検討

胎盤低酸素の指標として、胎盤中の胎盤産生蛋白であるPlGF、sFlt-1の発現を、エコチル調査「パイロット調査」において分娩となった55症例についてELISA法で測定定量した。胎盤におけるPlGFやsFlt-1は、胎盤のホモジェネートより抽出された総蛋白1mg当りに含まれる蛋白量（pg/mg）として算出した。胎盤における単位蛋白あたりのPlGFは172±53（pg/mg）、sFlt-1は7836±3177（pg/mg）：mean±S.D.であり過去の報告に述べられている正常妊娠における測定結果と一致していた。

（４）正常・妊娠高血圧症候群（PIH）・子宮内胎児発育遅延（IUGR）・巨大児を伴う糖尿病合併妊娠・妊娠糖尿病（GDM/DM）の胎盤におけるMammalian target of rapamycin（mTOR）シグナリング、アミノ酸輸送蛋白発現および画像解析による胎盤の病理学的検討

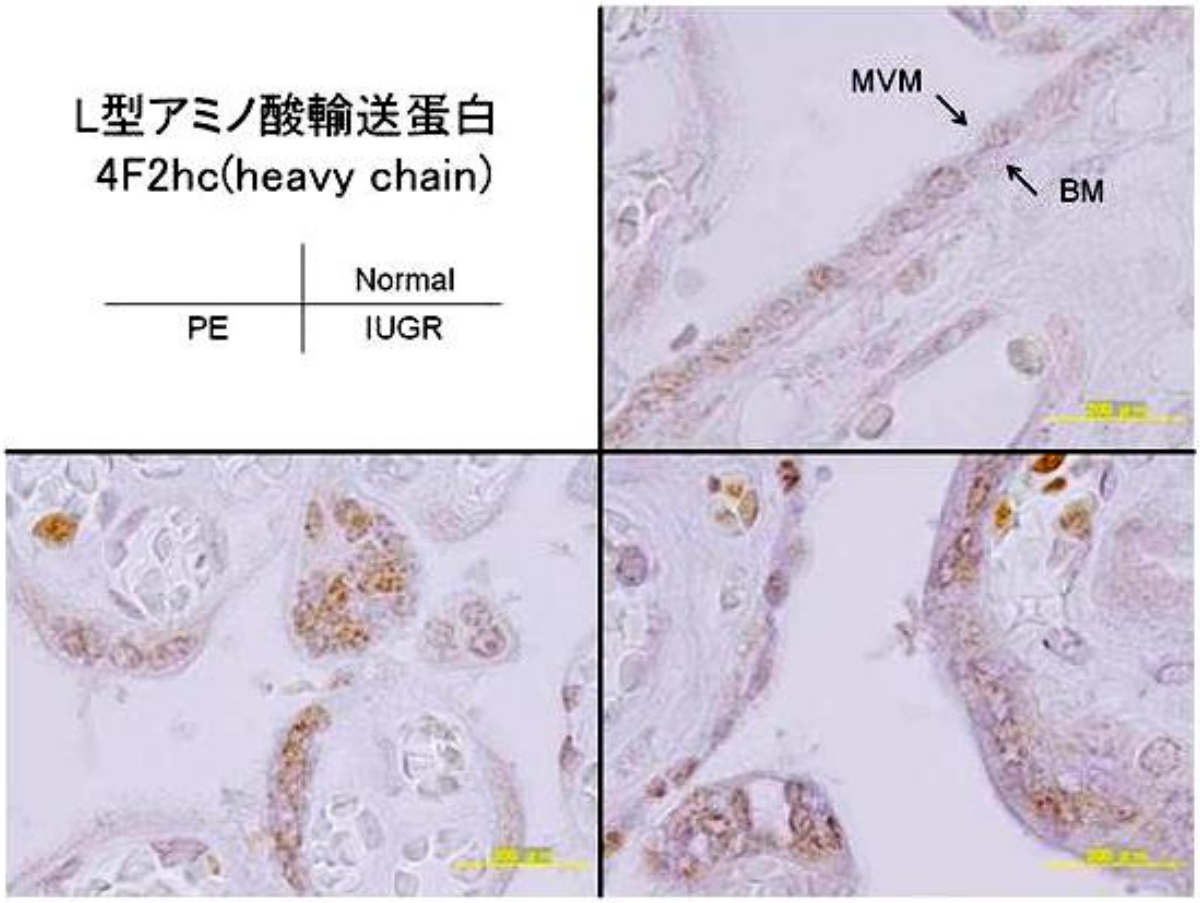
近年、胎盤におけるmTORシグナリングが胎児発育に深く関与していることが報告されている[4)]。我々は、胎盤機能障害に基づき胎児発育が制限されている子宮内胎児発育不全(IUGR)や妊娠高血圧症候群(PIH)、また逆に胎児発育が異常に更新した妊娠糖尿病の胎盤におけるmTORシグナリングについて分析した。アミノ酸輸送蛋白の胎盤における発現についてはIUGRとの関連が深いL型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）について免疫組織学的に分析し比較検討した。妊娠末期に分娩に至った正常胎盤（10例）、PIH胎盤（10例）、IUGR胎盤（10例）、GDM/DM（10例）を研究対象とした。

１）　正常群とPE群およびIUGR群との比較（図(2)-5に研究対象を示す）

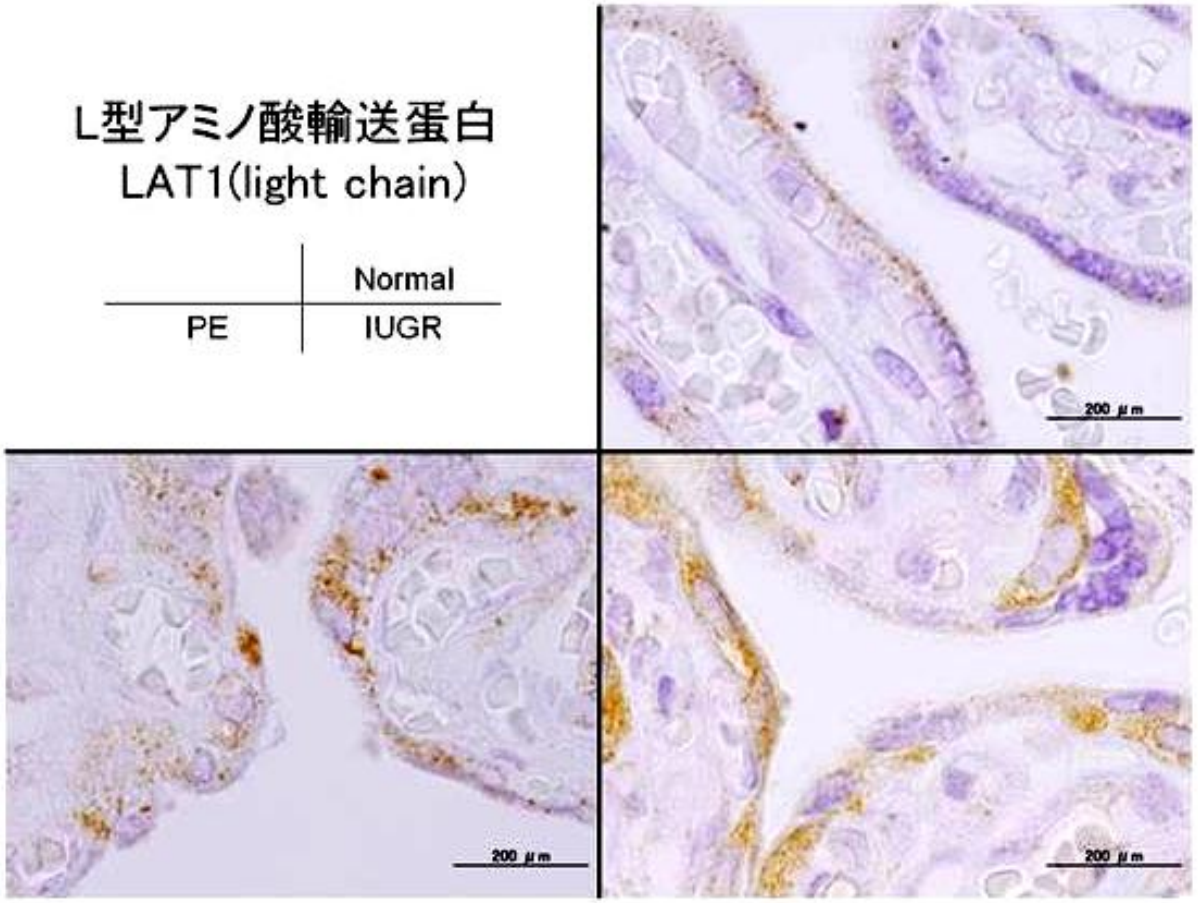
	Normal(n=10)	PIH(n=10)	IUGR(n=10)
Maternal age	31.0±6.4	34.0±4.3	31.6±6.0
Maternal BMI(kg/m2)	21.3±6.6	23.8±5.0	17.8±1.2
Percent nulliparous	70	30	70
Blood pressure at delivery(mmHg)			
Systolic(mmHg)	121±9	162±19	122±24
Diastolic(mmHg)	73±9	97±10	77±22
Blood pressure <20weeks GA			
Systolic(mmHg)	118±7	141±11	105±21
Diastolic(mmHg)	77±11	87±6	64±12
Gestational weeks at delivery	39.2±1.5	33.6±2.0	34.5±3.1
Birth weight(g)	2835±435	1446±333	1465±335
Birth weight centile	28.0±18.5	8.3±5.17	5.4±5.1
Placental weight(g)	558±141	348±91	332±82
Smoking(%)	0	0	10
Route of delivery(C/S/total)	90	80	60

図（２）－５：対象：母体・新生児情報

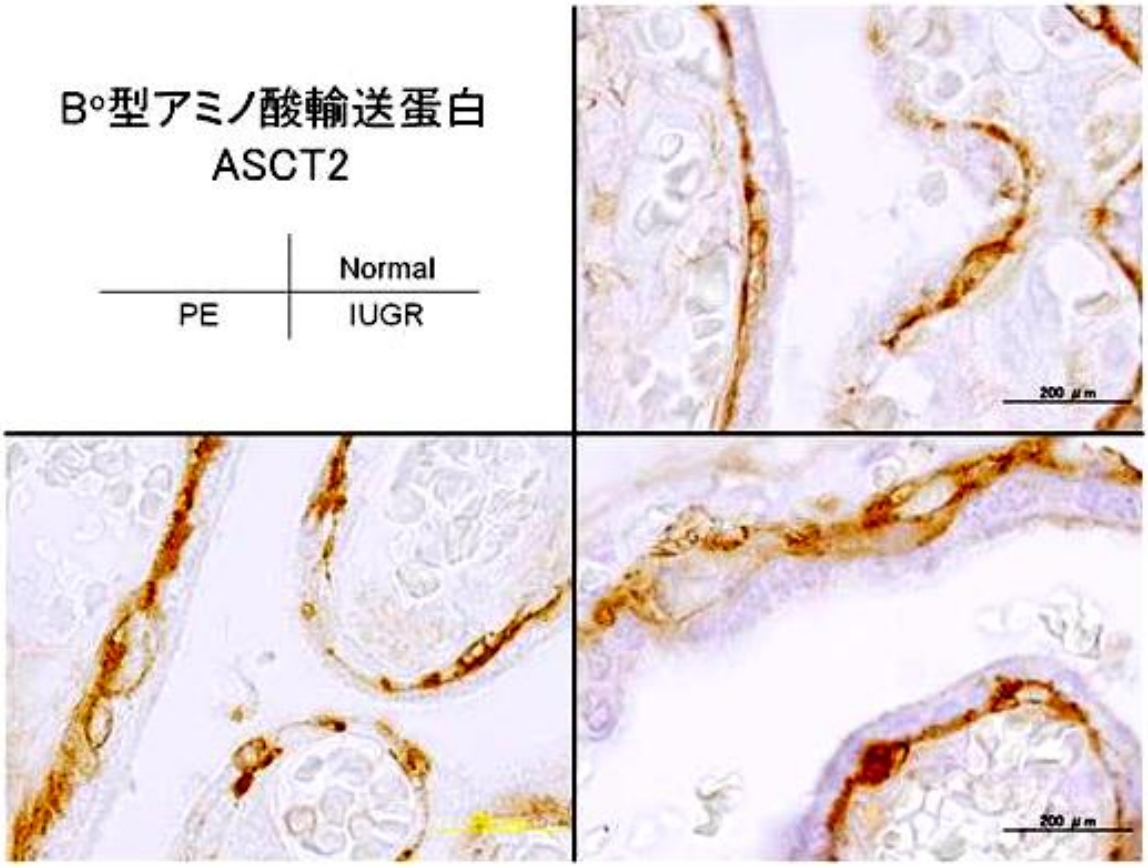
正常および症例胎盤においてL型アミノ酸輸送蛋白である4F2hcは合胞体栄養膜細胞の核及び細胞質に局在していた。正常および症例胎盤においてL型アミノ酸輸送蛋白であるLAT1は合胞体栄養膜細胞の細胞質に局在していた。正常および症例胎盤においてB°型アミノ酸輸送蛋白であるASCT2は合胞体栄養膜細胞の基底膜に局在していた。L型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）は正常胎盤に比較してPIH、IUGR、GDM/DMの胎盤において発現の程度が強い傾向にあった。mTORシグナル蛋白も同様の傾向を認めた。合胞体栄養膜細胞数は正常群と疾患群において有意差を認めなかったが、出血・壊死などの無機能領域はPE、IUGRで広い傾向があった（結果を図(2)-6～(2)-10 に示す）。



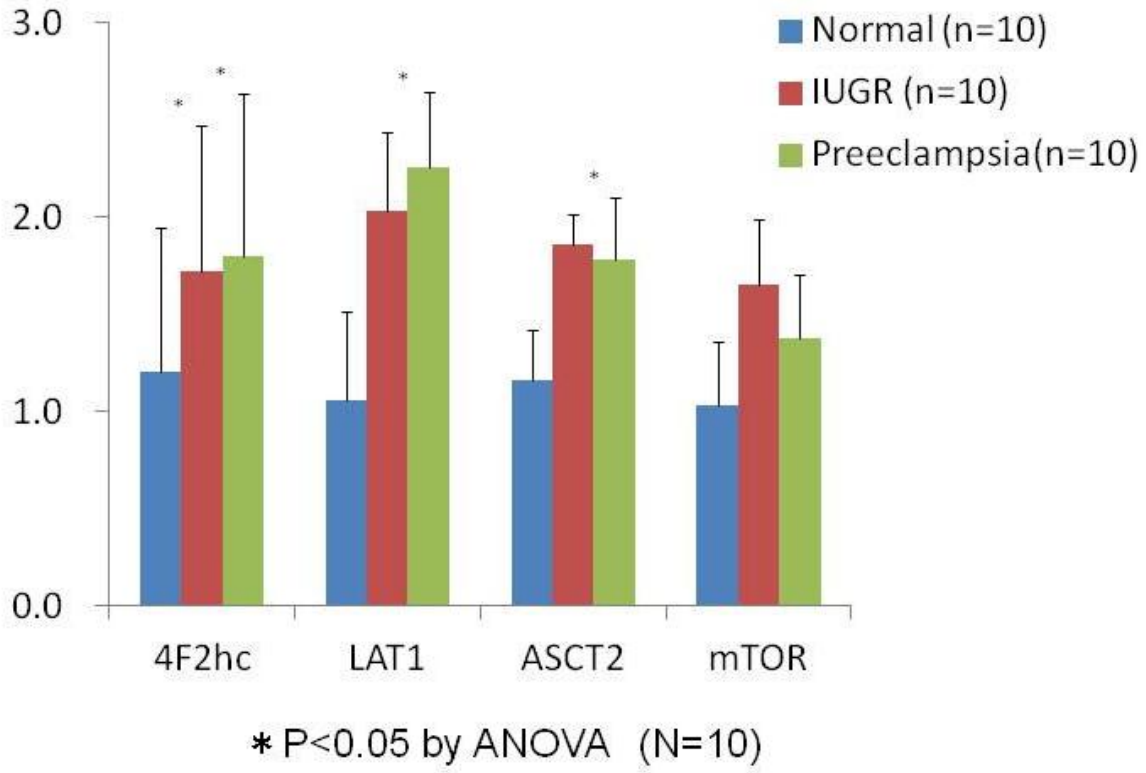
図（２）－６：胎盤における4F2hcの発現と局在



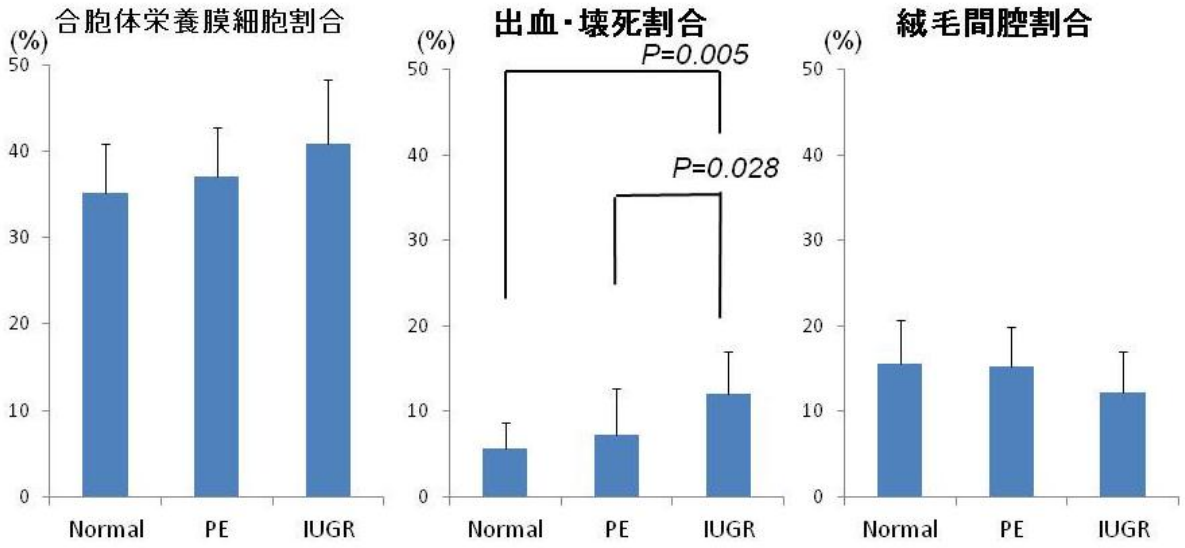
図（２）－７：胎盤におけるLAT1の発現と局在



図（２）－８：胎盤におけるASCT2の発現と局在



図（２）－９：PIHとIUGRにおけるアミノ酸輸送蛋白・mTORの発現の定量化



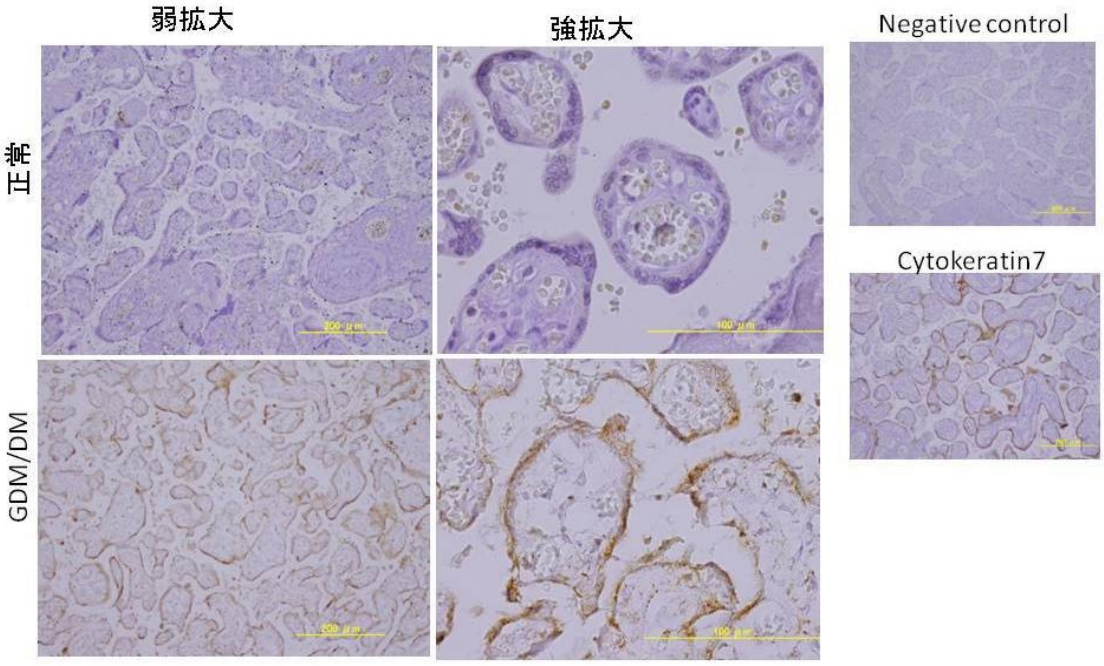
図（２）－１０：画像解析による胎盤組織分析

２） 正常群とDM/GDM群との比較（図(2)-11に研究対象を示す）

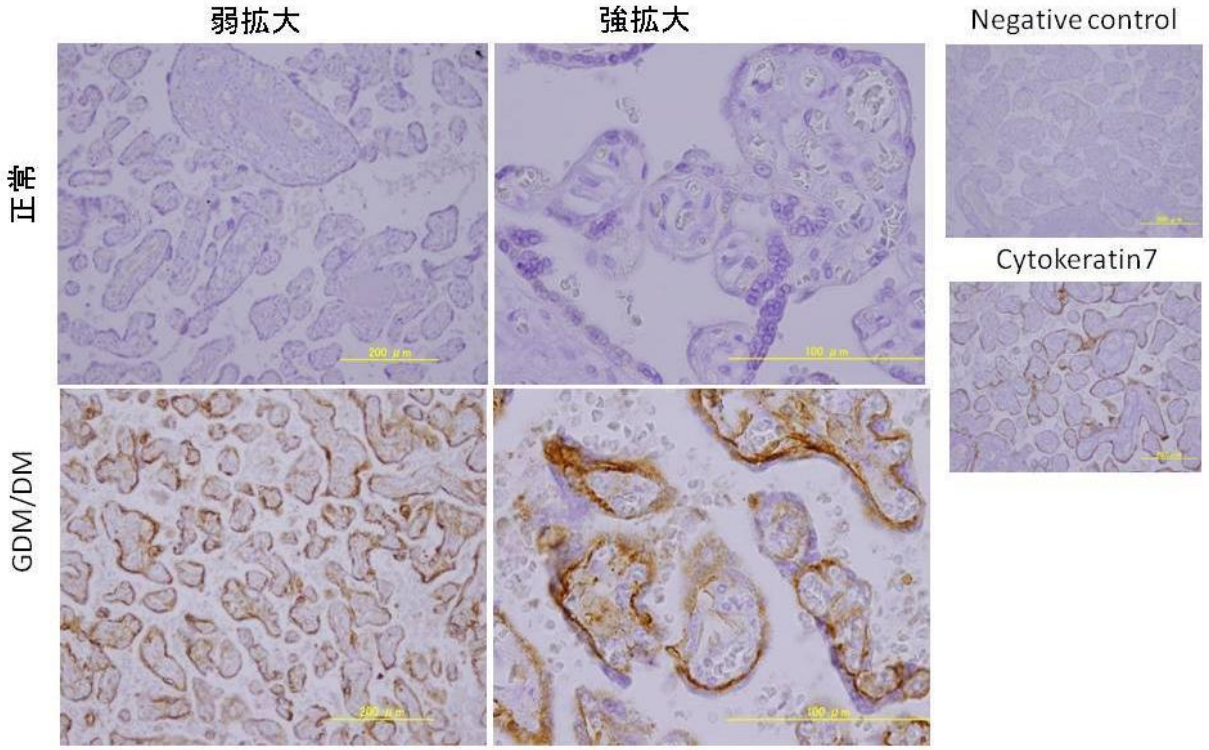
	GDM/DM群(n=10)	正常群(n=10)
母体年齢	32.6±6.3	31.0±6.4
非妊娠時BMI	**27.0±4.3※**	21.0±6.6
非妊娠時体重（kg）	**68.6±12.6※**	51.0±14
分娩時体重　（kg）	**76.0±12※**	61.0±10
妊娠中の体重増加量(kg)	8.2±4.7	10.0±5.0
分娩週数(週数±日)	37.6±1.4	39.2±1.5
児の出生体重(g)	3039±486	2835±435
出生体重(SD換算)	+0.5±1.2	−0.5±0.84
胎盤重量(g)	621±125	558±141
分娩方法（帝王切開数/total)	2/10(20%)	9/10(90%)
インスリン治療あり	6/10(60%)	(ー)
初診時のHbA1c(%)	6.3±1.1	
分娩時のHbA1c(%)	5.5±0.3	

図（２）－１１:母体・新生児情報

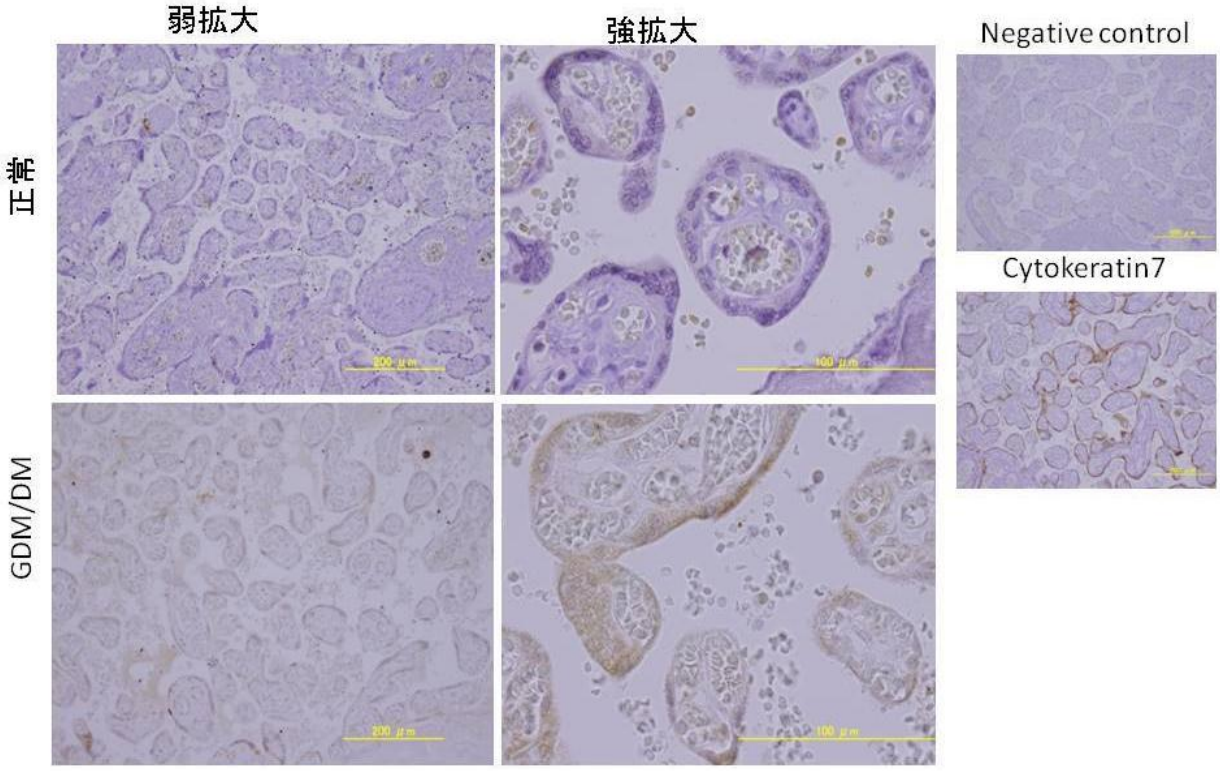
正常および症例胎盤においてL型アミノ酸輸送蛋白である4F2hcは合胞体栄養膜細胞の核及び細胞質に局在していた。正常および症例胎盤においてB°型アミノ酸輸送蛋白であるASCT2は合胞体栄養膜細胞の基底膜に局在していた。L型アミノ酸輸送蛋白（4F2hc、LAT1）およびB°型アミノ酸輸送蛋白（ASCT2）は正常胎盤に比較してPE、IUGR、GDM/DMの胎盤において発現の程度が強い傾向にあった。mTORシグナル蛋白も同様の傾向を認めた。合胞体栄養膜細胞数は正常群と疾患群において有意差を認めなかった（結果を図(2)-12 ～ (2)-16に示す）。



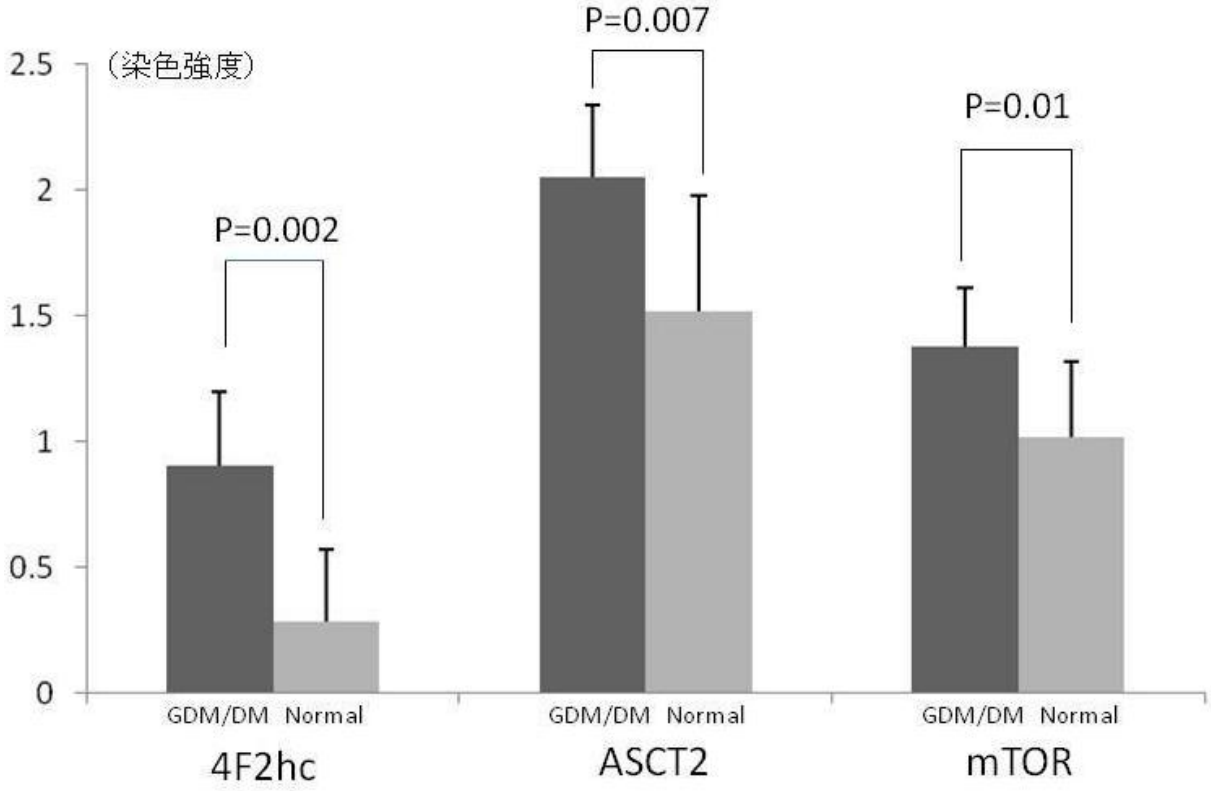
図（２）－１２：胎盤における4F2hcの発現と局在



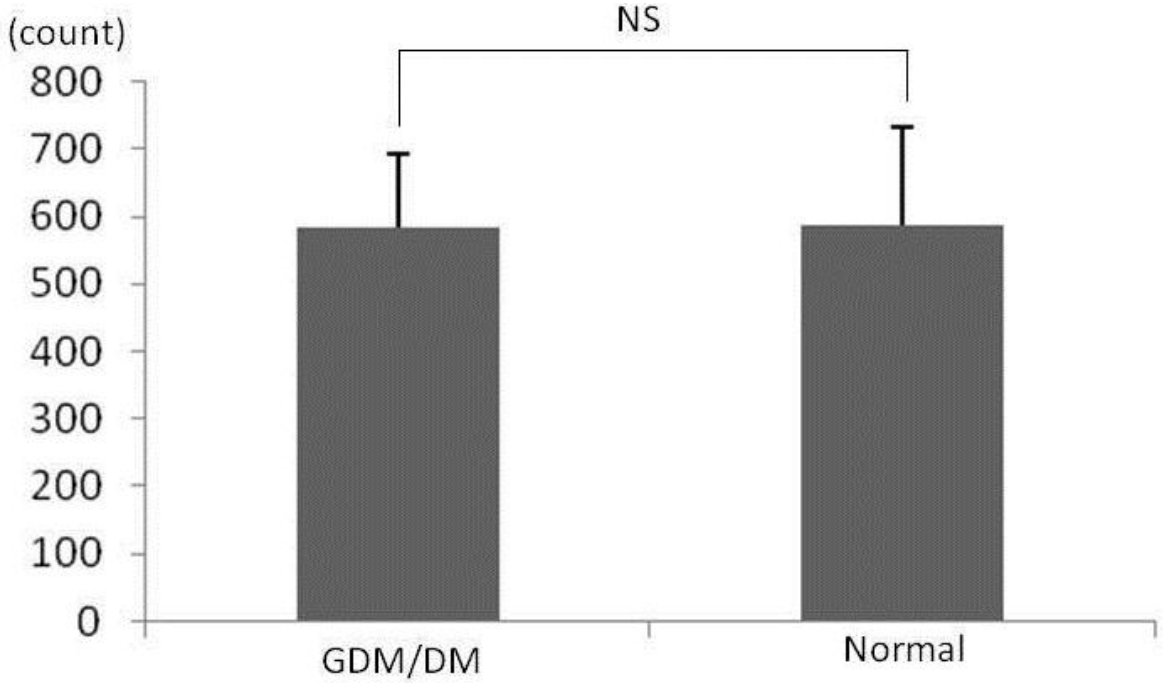
図（２）－１３：胎盤におけるASCT2の発現と局在



図（２）－１４：胎盤におけるmTORの発現と局在



図（２）－１５：4F2hc,ASCT2,mTORの発現の定量化



図（２）－１６：合胞体栄養膜細胞数

５．考察

エコチル調査は子どもの健康に対する環境リスク評価を目的としている。一方、胎児発育が病的に制限された子宮内胎児発育制限は、先天奇形、学習障害、多動、注意欠陥障害、神経疾患、将来の生活習慣病などのリスク因子でありエコチル調査のアウトカムと多くの問題点を共有している。子宮内発育遅延の基本病態は胎盤機能障害（栄養素輸送障害）であり、エコチル調査本調査においても胎盤機能評価を行うことは重要であると考えられる。今回、エコチル調査「パイロット調査」55症例の妊娠・分娩・胎盤基本情報、胎盤低酸素指標、分子生物学的胎盤機能（栄養素輸送）データを得た。H.E.染色を用いた画像解析による胎盤栄養膜細胞の定量は可能であり、胎盤機能を反映する因子として重要であると考えられた。また、Mammalian target of rapamycin(mTOR)シグナリングは、環境化学物質などの環境ストレスに反応する因子と考えられ、胎盤におけるmTOR定量とその活性化について分析した。平成23年度から25年度までの3年間にエコチル調査本調査において北九州地区でリクルートされた妊婦の胎盤機能について調べ、データの蓄積を行う。妊娠中の母体血および分娩時に採取された母体血・胎盤・臍帯血の環境由来化学物質濃度との相関関係について明らかにしたい。さらに、エコチル調査で測定された出生児の小児期の肥満度・血圧異常・耐糖能異常・脂質代謝異常などのデータを利用し、胎盤の栄養素輸送活性値および母体血・胎盤・臍帯血中の環境由来化学物質濃度との相関性について将来的に解析したい。

妊娠高血圧症候群および子宮内胎児発育遅延の胎盤では胎児低栄養に適応し、栄養膜細胞においてアミノ酸輸送蛋白およびmTORシグナリング発現を亢進させている可能性が示唆された。最新の研究においても、環境化学物質であるカドミウム関連ナノパーティクルは吸入によって母体内に吸収され、子宮・胎盤に到達するが、胎盤通過性はないと報告されている。しかしながら、カドミウム関連ナノパーティクルの吸入は胎盤重量を有意に増加させることが指摘されており、これは母体のカドミウム関連ナノパーティクル吸入による胎児栄養障害に対する胎児自身の適応反応と考察されている[6)]。このように胎盤にはmTORシグナル修飾を介してアミノ酸輸送蛋白発現などのレギュレーションを行い、胎児栄養障害に適応するメカニズムが存在することが示唆された。

５．本研究により得られた成果

（１）科学的意義

胎児発育は様々な因子によって修飾されておりそのメカニズムは複雑であるが、胎児発育を論じることにおいて胎盤の栄養素輸送がどのように関与しているのか知ることは必要不可欠である。今回、エコチル調査「パイロット調査」で得られた胎盤で、総合的な胎盤機能評価が可能であった。本研究の成果により in vivoにおいて胎盤の栄養素輸送障害を引き起こす環境化学物質を抽出し、生殖期、或いは妊娠女性への曝露を軽減し、子宮内胎児発育遅延を減少させることが期待される。その結果、周産期死亡率のさらなる減少による周産期医療への社会貢献、また小児・成人その両方の生活習慣病減少による医療経済への多大な貢献も期待されるところである。

さらに、エコチル調査では、児の身体発達、先天異常、性分化の異常、精神神経発達障害、免疫アレルギー系の異常、代謝・内分泌系の異常の有無を出生時から12歳まで追跡調査する。糖・アミノ酸は、胎児発育（体重増加）ばかりでなく、胎児の発達（成熟）にも関与している。即ち、本研究により、胎児期の栄養素の獲得障害（胎盤における糖・アミノ酸輸送障害）と前述した胎

児・小児期に起こるさまざまな発達・発育障害との因果関係についても明らかになる可能性がある。本研究の成果は、これらの疾患の早期発見・早期治療に貢献することも期待される。

（２）環境政策への貢献

＜行政が既に活用した成果＞

特に記載すべき事項はない

＜行政が活用することが見込まれる成果＞

本研究は、どのような環境由来化学物質が、どの程度の濃度により、胎盤機能（ヒト胎盤の糖・アミノ酸輸送活性など）を低下させるのかについて詳細に調べることが可能であり、エコチル調査の主旨においても欠くことができない情報である。得られたデータは生殖年齢の女性における環境由来化学物質の許容摂取基準の作成に貢献すると思われ、周産期医療における適切なリスク管理体制の構築に寄与すると期待される。

また、エコチル調査に付随して胎盤栄養素輸送機能を評価し、環境リスクを適切に評価することは、安心して子育てができる国づくりにつながると考えられ、少子化対策にもなると考えられる。

６．国際共同研究等の状況

定量的胎盤栄養素輸送活性の実験系は世界的に行える施設が少なく、研究代表者は平成15年7月－平成17年7月：米国ピッツバーグ大学、Magee-Womens Research Institute に博士研究員として勤務中「培養小絨毛片を用いた定量的糖・アミノ酸輸送の実験手技」について学んだ。同研究所のJames M. Roberts 博士とCarl A. Hubel博士は妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延、妊娠・胎盤生理学の世界的第一人者で、研究代表者は本研究課題遂行のため多くのアドバイスを彼らから得ることができる。申請者は、現在も「環境化学物質と胎児発育制限」、「妊娠高血圧症候群における子宮内胎児発育制限のメカニズムの検討」の共同研究を行っている。平成25年3月16日～平成25年3月22日：Magee womens research institute, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pittsburghを訪問し、環境化学物質の胎盤栄養素輸送機能障害について講演を行い質疑・応答を行った。また子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病における胎盤アミノ酸輸送機能障害についての講演を行い質疑・応答を行った。3名の有識者と上記内容に関して個別にディスカッションしフィードバックを得た。今後、環境化学物資がどうのように胎盤栄養素輸送機能を修飾するのか彼らとの継続的な共同研究を行い解明して行く。

最も研究協力関係にあるCarl A Hubel博士の所属について下に記す。

Carl A. Hubel, PhD
Associate Professor
Magee-Womens Research Institute;
Dept. Obstetrics, Gynecology & Reproductive Sciences,
University of Pittsburgh School Of Medicine;
Dept. Environmental and Occupational Health, University of Pittsburgh
Graduate School of Public Health
hubelca@upmc.edu | Tel: 412-641-6130 | Fax: 412-641-1503

７．研究成果の発表状況

（１）誌上発表

＜論文（査読あり）＞

1)菅　礼子、愛甲悠希代、David J Askew、川本俊弘、蜂須賀徹、田中政幸、辻　真弓、阿南あゆみ　柴田英治：産婦人科治療、vol.103 no.5　(2011)　550-51
「妊娠中の体重変化が胎盤アミノ酸輸送機能に与える影響」

2)茗荷舞、愛甲悠希代、蜂須賀　徹、柴田　英治：日本周産期新生児学会雑誌、49 (1)　(2013)　261-266
「妊娠糖尿病/糖尿病合併妊娠の胎盤におけるアミノ酸輸送機能の検討」

＜査読付論文に準ずる成果発表＞

特に記載すべき事項はない

＜その他誌上発表（査読なし）＞

1)　柴田英治、愛甲悠希代、David J. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹：日本妊娠高血圧学会雑誌、vol.19　137-138　(2012)
「正常胎盤におけるmammalian target of rapamycin(mTOR)シグナル活性とアミノ酸輸送蛋白の発現の検討」

2)　愛甲悠希代、柴田英治、David J. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹：日本妊娠高血圧学会雑誌、vol.19　91-92　(2012)
「母体栄養状態と妊娠高血圧症候群、胎児発育不全の胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白の検討」

3)　Yukiyo Aiko, Eiji Shibata, David J Askew, Toru Hachisuga, The official Journal of the Society for Gynecologic Investigation, vol. 19, no 3 (supplement), 376A, March (2012)
-Restricted Nutrient Supply from Mother to Fetus Is Associated with Up-regulated Placental Amino Acid Transporter and mTOR Protein Expression-

（２）口頭発表（学会等）

1)　菅　礼子、愛甲悠希代、柴田英治、David j. Askew、蜂須賀徹、阿南あゆみ、田中政幸、辻真弓、川本俊弘：日本産業衛生学会九州地方会（2011）
「母体の体重変化が胎児・胎盤機能に与える影響」

2)　柴田英治、愛甲悠希代、David j. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹：第32回日本妊娠高血圧学会（2011）
「正常胎盤におけるmammalian target of rapamycin(mTOR)シグナル活性とアミノ酸輸送蛋白の発現の検討」

3)　愛甲悠希代、柴田英治、David j. Askew、菅　礼子、川本俊弘、蜂須賀徹：第32回日本妊娠高血圧学会（2011）
「母体栄養状態と妊娠高血圧症候群、胎児発育不全の胎盤におけるアミノ酸輸送蛋白の検討」

4)　茗荷　舞、愛甲悠希代、柴田英治、David Askew、菅　礼子、川本俊弘、吉村和晃、蜂須賀　徹：

第27回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会（2011）
「妊娠中の母体の体重変化と胎盤栄養素輸送機能についての検討」

5) Yukiyo Aiko, Eiji Shibata, David J Askew, Toru Hachisuga: 59th Annual Meeting Society for Gynecologic Investigation, March (2012)
-Restricted Nutrient Supply from Mother to Fetus Is Associated with Up-regulated Placental Amino Acid Transporter and mTOR Protein Expression-

（３）出願特許

特に記載すべき事項はない

（４）シンポジウム、セミナーの開催（主催のもの）

特に記載すべき事項はない

（５）マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない

（６）その他

特に記載すべき事項はない

８．引用文献

1) Keith M Godfrey, et al: Fetal nutrition and adult disease, Am J Clin Nutr: 2000. 71, 1344-52
2) Leonidas C Platanias: Biological Response to Arcenic Compounds, Journal of Biological Chemistry: 2009. 284,18583-7.
3) Baoshan Xu, et al: Calcium signaling is involved in cadmium-induced neuronal apoptosis via induction of reactive oxygen spesies and activation of MAPK/mTOR network, PLos One. 2011. 6, e19052
4) Shomit Sengupta, et al: Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress, Molecular Cell, 2010. 40, 310-22
5) Timothy R Regnault, et al: Placental amino acid transport systems and fetal growth restriction – A workshop Report, Placenta, 2005. 26 Suppl A, 76-80
6) Jason L Blum, et al: Inhaled cadmium oxide(CdO) nanoparticles(NP) reaches the placenta and decreases pregnancy incidence and growth rates in neonatal offspring in female mice, 50th anniversary annual meeting and ToxExpo™, 2011. March Washington DC, USA

Investigation into Effect of Environmental Chemicals to Placental Nutrient Transport Activity in Pregnant Women

Principal Investigator: Eiji SHIBATA
Institution: Maternal and Child Environmental Health Center, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-city, Fukuoka, 807-8555, Japan
TEL: 093-284-5180, FAX: 093-284-5182
E-mail: age-s@med.uoeh-u.ac.jp

[Abstract]

Key Words Intrauterine growth restriction, IUGR, Placental nutrient transport, Environmental exposure, Mammalian target of rapamycin, mTOR,

The Japan Eco & Child pilot study yielded 55 placenta for data collection and preliminary analysis. Basic data concerning the mother's environment, hypoxia-associated markers, placental morphology, and levels of several amino acid transporter (AAT) functions and mammalian target of rapamycin (mTOR) activity, were collected. mTOR is an important AAT regulator and is responsive to both growth signals and stress experienced by placental tissues.

Numerous reports have described polychlorinated biphenyls (PCBs)-dependent adverse effects on human fetal growth, including increased risk for IUGR, changes in endocrine function and hormone metabolism, and immunosuppressive and neurological deficits. Here we test the prediction that in utero PCB exposure adversely effects placental morphology, potentially leading to placental insufficiency en route to fetal growth restriction. Methods: PCB homologues (n=10) were measured in the maternal and fetal blood of a small cohort of normotensive pregnancies (n=22) by gas chromatography-mass spectrometry. PCB levels were compared with angiogenesis associated proteins Placental Growth Factor (PlGF) and sFlt-1, determined by ELISA, and the total estimated syncytiotrophoblast (ST) volume. Significant associations between PCB exposure and both PlGF and ST volume were identified. These results demonstrate that the human placenta, including ST, is a target of PCB toxicity, and that current environmental PCB exposure levels are a risk to reproductive health.

Heavy metal contaminants were analyzed in the maternal and fetal (chord) blood for 9 births by a commercial laboratory. Twenty six metal elements were detectable by ICP-Ms. Methyl-mercury (MeHg) were present in both maternal and fetal blood, with higher concentrations present in the fetal circulation. Cadmium (Cd) was detected in maternal blood only. In vitro, As, Cd, Mn, Pb, glutaraldehyde, formaldehyde, toluene diisocyanate, phthalic anhydride, methylacrylate were all found to reduce AAT function of placenta. These data suggest

that such heavy metals are potential negative inhibitors of fetal growth, either directly or indirectly based on their presence in fetal blood or restriction to the maternal circulation, respectively.

An examination of AAT and mTOR protein levels indicated elevated levels associated with both Preeclampsia and IUGR placental trophoblasts. This observation fits a simple adaptation model in which the placenta responds to stress and nutrient restriction by increasing AAT capacity. Future studies will be aimed at understanding this observation and underlying mechanisms.

添付資料1:パイロット調査55例の妊娠分娩臨床データ

No.	年齢	G	P	分娩週数	分娩週数	Birth		分娩方法	母体身長	母体体重					BMI	血糖値			血圧(妊娠20W前)		血圧(1カ月健診)		産科合併症	Apgar	臍帯動脈血ph	新生児計測							黄疸	新生児疾患	母体基礎疾患
					(補正後)	Week	Day			非妊娠時	妊娠初期	分娩直前	分娩時−初期の増減	分娩時−非妊時の増減	非妊娠時		空腹時	随時	SBP	DBP	SBP	DBP				出生体重(g)	身長	頭位	胸囲	体重centile	身長centile	頭位centile			
1	28	1	1	37.0	37.0	37	0	TVD	156	48	50.6	52.3	1.7	4.3	19.7	90	*				113	66	−	9/9	7.41	2330	47.0	28.0	27.5	11.7	45.3	0.1	−	−	−
2	33	1	1	35.2	35.3	35	3	TVD	150	60	60.4	61.3	0.9	1.3	26.7	81	*				125	74	−	7/9	7.37	2292	45.9	32.2	28.0	38.1	57.8	63.8	+	TTN	−
3	36	3	3	38.2	38.3	38	3	TVD	161	58	62.6	71.6	9.0	13.6	22.4	86	*				122	78	PROM,PIH	9/10	7.37	2972	51.0	32.5	31.0	50.0	92.8	33.5	−	−	−
4	36	1	1	38.3	38.4	38	4	TVD	170.4	64	70.6	75.6	5.0	11.6	22.0	83		*			109	68	PTL	9/9	7.34	2842	47.5	32.0	29.5	33.5	32.1	20.5	−	−	−
5	29	0	0	38.0	38.0	38	0	TVD	156	49	50.0	57.4	7.4	8.4	20.1	74		*			132	73	PTL	9/9	7.35	2336	48.5	30.2	28.5	7.7	58.1	2.2	+	LBWI	−
6	29	0	0	40.4	40.6	40	6	TVD	166	51	56.2	69.5	13.3	18.5	18.5	80	*				114	65	−	9/10	7.23	3206	51.0	32.5	31.0	54.5	76.1	20.7	−	−	−
7	34	0	0	38.6	38.9	38	9	TVD	163.7	51.1	52.6	58.5	5.9	7.4	19.1	107		*	103	53	102	59	−	8/9	7.37	3140	50.0	35.0	33.5	72.1	75.6	91.7	−	−	多発性硬化症
8	30	2	0	39.5	39.7	39	7	TVD	148	44	50.0	55.2	5.2	11.2	20.1	121		*			95	53	−	9/9	7.39	2988	50.0	33.5	31.5	42.0	66.2	55.2	−	−	−
9	26	0	0	38.3	38.4	38	4	TVD	154	53	52.0	60.6	8.6	7.6	22.3	94	*				106	64	−	9/10	7.34	2934	50.0	32.0	31.5	57.9	81.0	20.5	−	−	−
10	31	0	0	39.1	39.1	39	1	TVD	155	48	48.0	55.7	7.7	7.7	20.0	75					105	59	−	9/10	7.33	2814	48.5	32.5	30.0	23.4	34.2	26.3	−	−	−
11	29	0	0	40.0	40.0	40	0	TVD	156	48	51.8	58.2	6.4	10.2	19.7	86	*				121	67	−	9/10	7.22	3066	49.0	32.0	31.5	46.7	40.6	14.4	−	−	−
12	31	2	2	39.3	39.4	39	4	TVD	153	59.5	62.2	69.8	7.6	10.3	25.4	71	*				118	76	−	9/9	7.39	2812	50.4	33.0	33.0	14.6	75.1	40.6	−	−	−
13	21	0	0	38.4	38.6	38	6	TVD	163.4	48	49.3	56.9	7.6	8.9	18.0	81		*	102	52	110	65	PTL	9/10	7.39	2742	48.0	32.0	29.0	31.7	39.0	19.7	−	+	−
14	29	2	1	40.1	40.1	40	1	TVD	162	52	58.4	62.1	3.7	10.1	19.8	97		*			92	52	−	9/9	7.43	3356	51.0	33.0	30.5	63.1	80.7	37.4	−	−	−
15	22	0	0	39.6	39.9	39	9	C/S	156	48	45.4	58.7	13.3	10.7	19.7	84	*				119	69	−	9/9	7.38	3514	52.0	34.0	32.5	89.7	93.6	68.6	−	−	−
16	38	3	0	39.2	39.3	39	3	TVD	154	48	56.4	57.4	1.0	9.4	20.2	98		*			117	74	−	9/9	7.44	2986	49.0	32.0	31.5	48.2	50.0	17.5	+	−	−
17	39	2	2	41.3	41.4	41	4	TVD	153	48	54.4	60.5	6.1	12.5	20.5	80		*			113	63	−	9/9	7.35	2834	48.0	30.5	30.0	4.6	11.9	0.5	−	−	−
18	29	1	1	39.2	39.3	39	3	TVD	159.5	69	67.2	71.9	4.7	2.9	27.1	95		*			117	74	−	9/9	7.38	3526	51.0	33.0	33.0	86.6	87.2	42.4	−	−	−
19	25	2	2	38.4	38.6	38	6	TVD	162	47	49.2	57.7	8.5	10.7	17.9	85	*				123	84	−	9/10	7.27	2878	50.0	35.0	32.0	33.8	78.7	92.3	−	−	−
20	27	1	0	39.1	39.1	39	1	TVD	166	56	56.7	67.7	11.0	11.7	20.3	72	*				122	80	−	9/10	7.33	3704	52.0	35.0	32.5	98.5	96.1	91.3	+	−	−
21	25	1	0	40.2	40.3	40	3	TVD	156	50	53.7	60.9	7.2	10.9	20.5	88	*				−	−	−	9/10	7.11	2786	49.5	33.0	30.0	14.9	48.0	36.0	−	−	−
22	26	2	1	38.2	38.3	38	3	TVD	153	47	48.0	54.9	6.9	7.9	20.1	77	*				107	57	−	9/10	7.29	2968	52.0	33.0	32.0	49.6	98.0	47.6	−	呼吸障害	−
23	29	0	0	40.0	40.0	40	0	TVD	155	48	53.2	57.9	4.7	9.9	20.0	88		*			101	63	−	9/9	7.42	3310	51.0	34.0	31.0	73.7	81.6	67.9	−	−	−
24	36	3	1	41.2	41.3	41	3	TVD	160	72	69.0	71.6	2.6	−0.4	28.1	96	*				114	63	−	9/10	7.20	2724	50.0	31.0	30.5	2.4	49.0	1.5	−	−	−
25	38	1	1	38.5	38.7	38	7	TVD	153	53	54.9	53.0	−1.9	0.0	22.6	110		*			107	68	−	9/9	7.31	2742	50.5	29.5	31.5	19.5	85.0	0.4	−	−	−
26	34	2	2	39.2	39.3	39	3	TVD	160	52	57.5	61.8	4.3	9.8	20.3	94		*			89	49	−	9/9	7.37	2874	50.0	31.6	31.0	23.0	71.2	11.0	−	−	−
27	26	1	1	39.1	39.1	39	1	TVD	166	64	66.0	75.5	9.5	11.5	23.2	75	*				113	72	−	8/9	7.38	2888	49.0	34.2	31.2	27.0	52.8	77.1	−	−	−
28	35	1	1	39.2	39.3	39	3	TVD	163	49	52.8	60.4	7.6	11.4	18.4	83		*			110	64	−	9/10	7.45	3336	51.0	34.0	33.5	72.0	87.2	71.3	−	−	−
29	32	1	1	39.6	39.9	39	9	TVD	155	57	47.4	56.6	9.2	−0.4	23.7	89					97	50	−	9/9	7.34	2944	50.0	30.5	30.5	21.8	64.0	1.5	−	−	−
30	28	2	2	39.5	39.7	39	7	TVD	155	55	64.0	70.6	6.6	15.6	22.9	98		*			114	72	−	9/9	7.38	2932	50.0	34.8	30.6	23.1	66.2	87.3	−	−	−
31	32	2	1	38.0	38.0	38	0	TVD	151.9	72	72.5	62.1	−10.4	−9.9	31.2	82	*		129	84	140	82	GDM	8/9	7.39	3068	48.5	32.5	32.0	66.6	58.1	35.4	−	−	
32	38	2	0	38.0	38.0	38	0	C/S	156.8	57	61.1	72.0	10.9	15.0	23.2	165		*	137	89	147	96	−	8/9	7.34	2774	47.0	34.8	31.0	46.4	29.3	91.1	−	−	−
33	38	3	3	41.1	41.1	41	1	TVD	163	73	71.0	78.4	7.4	5.4	27.5	94	*				112	58	−	9/9	7.18	3970	55.0	34.5	34.0	95.3	4.8	80.8	−	呼吸障害	−
34	31	0	0	41.6	41.9	41	9	TVD	159	53	59.4	73.1	13.7	20.1	21.0	87		*			133	64	−	9/9	7.32	3150	50.5	31.5	32.5	31.0	54.9	2.5	−	−	−
35	23	4	0	40.2	40.3	40	3	TVD	155	78	74.5	76.5	2.0	−1.5	32.5	86	*				133	83	PTL	9/10	7.21	3212	51.0	32.5	32.5	70.2	78.8	23.0	−	−	−
36	39	1	1	37.0	37.0	37	0	TVD	166.1	62	55.7	77.5	21.8	15.5	22.5	94		*	115	73	141	84	PTL	9/9	7.32	2742	46.0	32.8	29.0	51.5	28.0	54.8	+	多指症、合指症	−
37	34	2	2	41.2	41.3	41	3	TVD	159	49	53.3	60.8	7.5	11.8	19.4	106		*			94	57	−	9/10	7.45	3284	53.0	32.0	31.5	54.1	95.7	8.2	−	−	−
38	24	1	1	41.2	41.3	41	3	TVD	157	51	49.4	65.0	15.6	14.0	20.7	−					98	59	−	9/10	7.37	3320	51.0	34.0	33.5	58.3	70.8	58.0	−	apnea	−
39	32	1	1	39.4	39.6	39	6	TVD	168	74	73.8	87.0	13.2	13.0	26.2	77		*			122	68	−	9/9	7.46	2998	50.5	31.5	30.5	30.7	76.9	8.5	−	−	−
40	36	2	2	40.1	40.1	40	1	TVD	157.5	46	46.8	59.0	12.2	13.0	18.5	90	*				107	64	−	9/10	7.19	3772	52.0	34.5	34.0	93.0	92.6	79.8	−	−	−
41	33	1	1	38.6	38.9	38	9	C/S	159	56.5	58.0	63.0	5.0	6.5	22.3	81		*			110	67	−	9/9	7.35	3402	52.0	33.5	31.5	82.5	96.8	59.3	−	−	−
42	31	1	1	41.0	41.0	41	0	TVD	155.5	52	59.0	66.9	7.9	14.9	21.5	106		*			92	57	−	9/9	7.31	3224	51.5	34.0	32.0	35.9	81.9	60.4	−	−	−
43	38	1	1	40.3	40.4	40	4	TVD	157	48	52.8	59.7	6.9	11.7	19.5	95		*			101	56	−	9/9	7.35	3114	50.0	31.0	31.0	31.9	58.0	2.7	−	−	−
44	32	5	1	41.2	41.3	41	3	TVD	165	68	72.6	83.8	11.2	15.8	25.0	73		*			111	57	−	9/9	7.39	3312	51.0	35.0	34.0	41.6	70.8	84.3	−	−	−
45	34	0	0	39.0	39.0	39	0	TVD	155.5	45	46.1	54.8	8.7	9.8	18.6	80	*				122	83	PIH	9/10	7.29	3148	52.0	32.5	32.5	75.1	96.5	29.9	−	−	−
46	29	1	1	40.5	40.7	40	7	TVD	155.8	72.2	71.7	80.5	8.8	8.3	29.7	105		*			134	96	−	9/9	7.27	2779	50.0	32.0	30.0	5.7	54.7	11.0	−	−	−
47	27	0	0	39.5	39.7	39	7	TVD	148.9	42	42.6	51.2	8.6	9.2	18.9	79		*			101	54	−	9/10	7.39	2380	48.0	30.5	29.0	1.9	25.0	1.7	−	−	−
48	28	0	0	41.1	41.1	41	1	TVD	153	60	62.8	77.0	14.2	17.0	25.6	77	*				103	62	−	9/9	7.07	3168	52.0	33.0	32.5	43.2	88.1	29.5	+	呼吸障害	−
49	32	1	1	41.1	41.1	41	1	TVD	157	59	60.1	64.9	4.8	5.9	23.9	77		*			107	60	−	9/9	7.23	2990	52.0	33.0	33.0	13.7	88.1	29.5	−	−	−
50	32	1	1	38.4	38.6	38	6	C/S	154	51.8	53.0	−	−		21.8	−					87	53	previa	9/10	7.36	3226	50.5	32.0	32.0	7.2	85.9	19.7	−	−	−
51	27	1	1	39.1	39.1	39	1	TVD	159	44	52.0	58.5	6.5	14.5	17.4	82		*			96	68	−	9/9	7.33	2212	46.0	32.2	28.0	1.0	7.0	22.3	−	LBWI	−
52	23	1	1	39.1	39.1	39	1	TVD	162	44	42.0	51.4	9.4	7.4	16.8	92		*			116	65	−	9/9	7.41	3104	50.2	30.0	32.0	65.2	76.7	0.9	−	−	−
53	28	0	0	40.5	40.7	40	7	TVD	165	53	56.2	62.2	6.0	9.2	19.5	85		*			111	64	PTL	9/9	7.28	3216	53.0	33.4	31.0	54.3	96.7	33.4	+	−	−
54	33	1	0	41.4	41.6	41	6	C/S	150	48	48.0	61.4	13.4	13.4	21.3	83	*				123	67	MSAF	9/10	7.33	3152	51.0	33.5	32.0	34.9	68.3	39.4	−	−	−
55	27	2	0	41.5	41.7	41	7	TVD	167	56	60.9	74.0	13.1	18.0	20.1	99		*			117	63	−	9/10	7.26	3862	53.0	35.5	35.0	94.6	94.6	90.5	−	−	−

添付資料2:パイロット調査55例の出生児および胎盤肉眼所見

No.	年齢	分娩週数	分娩方法	出生時体重(g)	Apgar	臍帯動脈血pH	胎盤重量(g)	胎盤容積 (cm)	臍帯付着部(cm)	末梢絨毛発達	絨毛膜羊膜炎	血栓・梗塞
1	28	37.0	TVD	2330	9/9	7.41	345	14*15*1.5	6	−	−	−
2	33	35.2	TVD	2292	7/9	7.37	425	17*19*2.0	5.5	−	*	−
3	36	38.2	TVD	2972	9/10	7.37	450	22*17*1.5	7	−	*	−
4	36	38.3	TVD	2842	9/9	7.34	310	17*16*1.5	9	+	+	−
5	29	38.0	TVD	2336	9/9	7.35	290	15*16*1.5	2	−	*	−
6	29	40.4	TVD	3206	9/10	7.23	600	24*22*2.5	5	+	*	−
7	34	38.6	TVD	3140	8/9	7.37	530	18*17*2	6	+	−	+
8	30	39.5	TVD	2988	9/9	7.39	430	14*19*1	2	+	*	−
9	26	38.3	TVD	2934	9/10	7.34	480	22*20*2	6	+	*	−
10	31	39.1	TVD	2814	9/10	7.33	500	18*17*2	8	+	*	−
11	29	40.0	TVD	3066	9/10	7.22	430	17*15*1.8	6	+	*	+
12	31	39.3	TVD	2812	9/9	7.39	420	17*16*2	7	+	*	+
13	21	38.4	TVD	2742	9/10	7.39	390	17*15*2	6.5	+	*	−
14	29	40.1	TVD	3356	9/9	7.43	435	17*18.5*2	5	+	*	−
15	22	39.6	C/S	3514	9/9	7.38	650	25*19.5	7	+	+	−
16	38	39.2	TVD	2986	9/9	7.44	420			+	*	−
17	39	41.3	TVD	2834	9/9	7.35	520	20.5*19.5*3.5	6	+	*	−
18	29	39.2	TVD	3526	9/9	7.38	470	20*16*2	2	+	*	−
19	25	38.4	TVD	2878	9/10	7.27	520	17*17*1.8	8	+	*	+
20	27	39.1	TVD	3704	9/10	7.33	580	25*20*1.5	2	−	*	−
21	25	40.2	TVD	2786	9/10	7.11	520	18*17*1.5	4	+	*	−
22	26	38.2	TVD	2968	9/10	7.29	460			+	*	−
23	29	40.0	TVD	3310	9/9	7.42	550	19*20*2.5	5	+	*	−
24	36	41.2	TVD	2724	9/10	7.20	370	18*19*2.5	8	+	+	−
25	38	38.5	TVD	2742	9/9	7.31	420	18*17*1.7	6	+	*	−
26	34	39.2	TVD	2874	9/9	7.37	465			+	*	−
27	26	39.1	TVD	2888	8/9	7.38	380	15*15*1.5	5	+	*	+
28	35	39.2	TVD	3336	9/10	7.45	405	16*17*2	2.5	+	*	−
29	32	39.6	TVD	2944	9/9	7.34	410			+	+	−
30	28	39.5	TVD	2932	9/9	7.38	475			+	*	−
31	32	37.3	TVD	3068	8/9	7.39	450	18*18*1	6.5	+	*	−
32	32	38.0	C/S	2774	8/9	7.34	625	20*16*1	2	+	*	−
33	38	41.1	TVD	3970	9/9	7.18	640	20*19	5	+	*	−
34	31	41.6	TVD	3150	9/9	7.32	520			+	*	−
35	23	40.2	TVD	3212	9/10	7.21	480	17*17*2	5.5	+	*	−
36	39	37.0	TVD	2742	9/9	7.32	575	21*20*2	6	+	*	−
37	34	41.2	TVD	3284	9/10	7.45	470	19*16.5*1.5	12	+	*	−
38	24	41.2	TVD	3320	9/10	7.37	580	19*18*2	8	+	*	−
39	32	39.4	TVD	2998	9/9	7.46	450	16*15*2.5	7	+	*	−
40	36	40.1	TVD	3772	9/10	7.19	500	24*22*2	5	+	*	−
41	33	38.6	C/S	3402	9/9	7.35	430	20*15*1.3	5	+	*	−
42	31	41.0	TVD	3224	9/9	7.31	545			+	*	−
43	38	40.3	TVD	3114	9/9	7.35	420	20*17*1	4.5	+	*	−
44	32	41.2	TVD	3312	9/9	7.39	450	20.5*17*2	7	+	*	+
45	34	39.0	TVD	3148	9/10	7.29	450	18*15*2	9	+	*	−
46	29	40.5	TVD	2779	9/9	7.27	500	19*19*1.5	7	+	*	−
47	27	39.5	TVD	2380	9/10	7.39	300	12*16*2.5	2	+	*	−
48	28	41.1	TVD	3168	9/9	7.07	580	20*20*2	7	+	*	−
49	32	41.1	TVD	2990	9/9	7.23	420	16*16*1.8	5	+	*	−
50	32	38.4	C/S	3226	9/10	7.36	500	21*18*1.8	6	+	*	−
51	27	39.1	TVD	2212	9/9	7.33	365	16*17*2	3	+	*	+
52	23	39.1	TVD	3104	9/9	7.41	650	17*19*2	5	+	*	−
53	28	40.5	TVD	3216	9/9	7.28	425	20*16*1.5	6	+	*	−
54	33	41.4	C/S	3152	9/10	7.33	400			+	*	−
55	27	41.5	TVD	3862	9/10	7.26	545	20*17*1.8	9	+	*	−

*評価困難

添付資料3:パイロット調査55例の胎盤栄養素輸送機の分子生物学的評価

No.	年齢	胎盤重量(g)	総絨毛量(cm3)	SCT(count)	SCT(cm3)	fibrine,dead area(count)	fibrine,dead area(cm3)	space(count)	space(cm3)	4F2hc	ASCT2	mTOR	p70 S6K	phos-p70 S6K	p70S6K活性化(リン酸化/全)	PlGF(pg/mg)	sFlt-1 (pg/mg)
1	28	345	362.3	352	118.1	125	39.9	108	34.5	0.85	0.99	0.3	0.87	1.09	1.25	323.49	18831.86
2	33	425	446.3	275	113.6	20	7.9	183	72	0.55	0.98	1.25	0.78	0.73	0.93	118.46	4671.13
3	36	450	472.5	263	115.1	57	23.8	357	148.8	1.26	1.14	2.1	0.77	1.11	1.43	105.98	5195.7
4	36	310	325.5	308	92.8	131	37.6	71	20.4	1.26	1.19	0.74	1.22	1.37	1.12	198.06	7024.45
5	29	290	304.5	388	109.4	89	23.9	171	45.9	0.64	0.95	1.3	1.03	0.62	0.6	137.18	11759.51
6	29	600	630	313	182.6	159	88.3	140	77.8	1.12	1.05	0.74	1.08	1.23	1.13	147.98	9789.54
7	34	530	556.5	357	184	188	92.3	149	73.1	1.6	1.09	1.2	1.55	1.56	1.01	133.78	5621.46
8	30	430	451.5	396	165.6	108	43	157	62.5	1.04	0.95	0.88	0.89	0.75	0.85	227.41	6517.52
9	26	480	504	306	142.8	154	68.4	269	119.6	0.75	0.75	1.63	0.86	0.76	0.88	139.87	6564.57
10	31	500	525	287	139.5	158	73.1	75	34.7	0.38	1.14	0.74	0.69	0.52	0.76	335.21	6985.8
11	29	430	451.5	183	76.5	170	67.7	272	108.3	0.55	0.91	0.78	1.06	0.92	0.87	210.26	12160.35
12	31	420	441	291	118.8	220	85.6	68	26.4	0.72	0.99	1.09	0.94	0.92	0.98	151.48	12271.32
13	21	390	409.5	159	60.3	46	16.6	276	99.7	0.75	0.92	1.17	0.94	0.86	0.91	204.67	7335.71
14	29	435	456.8	340	143.8	273	110	110	44.3	1.89	0.99	0.73	1.37	1.13	0.82	170.57	11159.73
15	22	650	682.5	395	249.6	155	93.3	59	35.5	1.29	1.03	1.13	0.99	0.79	0.8	106.67	5253.58
16	38	420	441	425	173.5	91	35.4	210	81.7	3.14	1.33	1.7	1.31	2.05	1.56	154.64	3685.26
17	39	520	546	209	105.7	100	48.1	79	38	1.87	0.79	1.01	1.19	1.7	1.43	215.24	11792.21
18	29	470	493.5	193	88.2	133	57.9	98	42.6	0.59	0.93	0.8	0.67	1	1.5	238.36	7082.53
19	25	520	546	357	180.5	192	92.4	116	55.9	0.46	0.88	0.64	0.54	0.64	1.19	192.89	6897.9
20	27	580	609	193	108.8	97	52.1	271	145.5	0.65	0.77	0.94	0.79	0.83	1.06	153.22	7243.57
21	25	520	546	293	148.1	43	20.7	404	194.5	0.36	0.92	0.51	0.83	0.79	0.95	160.74	11371.68
22	26	460	483	257	114.9	100	42.6	356	151.6	1.14	1.01	1.01	1.35	1.38	1.03	297.56	11313.42
23	29	550	577.5	236	126.2	82	41.8	209	106.4	0.97	1.18	0.94	1.09	1.16	1.07	165.45	5451.22
24	36	370	388.5	248	89.2	95	32.5	288	98.7	1.46	1.12	1.08	0.97	0.95	0.98	206.46	−478.56
25	38	420	441	261	106.6	124	48.2	248	96.4	2.16	1.07	1.39	1.08	1.43	1.33	190.82	7294.89
26	34	465	488.3	415	187.6	146	62.9	144	62	1.24	1.2	1.43	1.09	0.84	0.77	146.6	4650.08
27	26	380	399	141	52.1	216	76	143	50.3	0.77	1	1.11	1.09	0.79	0.73	274.06	11318.04
28	35	405	425.3	349	137.4	73	27.4	95	35.6	0.47	0.8	0.93	1.06	1.3	1.23	221.49	10620.75
29	32	410	430.5	338	134.7	134	50.9	211	80.1	0.69	0.78	0.54	0.71	0.9	1.26	155.86	7810.71
30	28	475	498.8	407	188	55	24.2	256	112.6	1.37	1.16	0.63	0.94	1.09	1.16	144.69	14700.36
31	32	450	472.5	356	155.8	104	43.3	187	77.9	2	1.5	1.48	1.36	1.15	0.85	160.15	4184.49
32	32	625	656.3	316	192	136	78.7	176	101.9	1.81	1.33	1.37	0.62	0.84	1.36	170.96	5404.92
33	38	640	672	241	150	142	84.1	182	107.9	1.43	0.85	0.89	0.58	0.57	0.99	130.93	4256.88
34	31	520	546	323	163.3	23	11.1	246	118.4	1.03	0.91	1.21	1.32	1.09	0.83	147.1	5258.38
35	23	480	504	393	183.4	46	20.4	264	117.3	0.85	0.78	1.03	0.94	0.97	1.03	159.95	10335.38
36	39	575	603.8	404	225.8	14	7.5	176	93.7	−0.18	0.95	1.27	1.66	1.05	0.63	116.15	7973.49
37	34	470	493.5	290	132.5	258	112.3	134	58.3	1.2	1.42	0.94	0.92	0.94	1.02	200.61	6119.72
38	24	580	609	278	156.8	139	74.6	225	120.8	1.11	1.84	0.63	0.87	0.7	0.8	170.69	6387.83
39	32	450	472.5	317	138.7	115	47.9	254	105.8	1.15	1.28	0.95	1.12	0.76	0.68	175.66	12516.37
40	36	500	525	308	149.7	360	166.7	142	65.7	0.76	1.21	1.07	1	0.91	0.9	117.75	7166.75
41	33	430	451.5	328	137.1	120	47.8	182	72.5	0.38	0.91	0.63	0.96	1.04	1.09	182.75	10439.03
42	31	545	572.3	272	144.1	164	82.8	223	112.5	0.39	0.63	0.64	0.67	0.58	0.86	106.67	2864.11
43	38	420	441	415	169.5	51	19.8	224	87.1	1.02	0.65	1.14	0.62	0.77	1.24	136.06	5092.46
44	32	450	472.5	228	99.8	152	63.3	137	57.1							−85.64	−104.21
45	34	450	472.5	304	133	241	100.4	99	41.3	1.11	0.39	1.09	1.32	1.53	1.16	179.19	8522.95
46	29	500	525	401	194.9	102	47.2	213	98.6	1.81	0.83	1.62	1.33	2.15	1.62	128.95	7930.66
47	27	300	315	318	92.8	204	56.7	109	30.3	0.78	0.38	0.63	1.42	1.17	0.82	101	6239.68
48	28	580	609	283	159.6	134	72	156	83.8	1.4	0.66	0.66	1.2	1.45	1.21	131.83	4492.84
49	32	420	441	279	113.9	108	42	250	97.2	1.27	1.08	1.22	1.19	1.21	1.02	169.45	3854.2
50	32	500	525	273	132.7	153	70.8	268	124.1							243.9	7028.97
51	27	365	383.3	96	34.1	625	211.2	157	53.1	0.41	0.68	0.41	1.06	0.92	0.86	−155.78	−273.37
52	23	650	682.5	224	141.6	203	122.2	109	65.6	2.14	1.24	2.14	1.34	2.09	1.56	120.44	8673.83
53	28	425	446.3	300	124	90	35.4	232	91.3	1.41	2.2	1.35	0.77	0.62	0.81	179.24	5649.73
54	33	400	420	193	75.1	108	40	230	85.2	0.36	0.9	0.57	0.46	0.52	1.12	120.46	6549.5
55	27	545	572.3	198	104.9	144	72.7	51	25.7	0.62	1.37	0.62	0.39	0.3	0.76	131.88	8203.97

妊婦の環境由来化学物質への曝露が胎盤栄養素輸送に与える影響の研究

In vitro
金属元素
・ヒ素
・カドミウム
アルデヒド類
・グルタルアルデヒド
・アセトアルデヒド
樹脂原料
・トリレンジイソシアネート
・フタル酸
・メチルアクリレート
In vivo
・PCBs
・(クロルデン類)
・(ヘキサクロロベンゼン)
(金属元素)

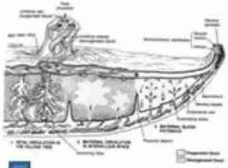
交絡因子
・妊娠高血圧症候群
・特発性子宮内胎児発育遅延
・妊娠中の体重増加

環境由来化学物質

曝露

妊娠女性

吸収・蓄積



胎盤

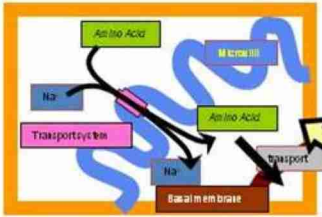
曝露軽減

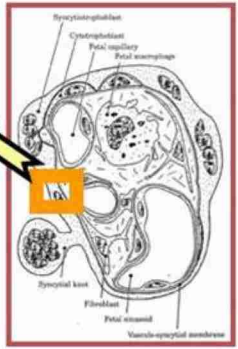
化学物質のリスク評価

栄養素輸送障害

胎盤における糖・アミノ酸輸送障害の評価

リスク軽減





子宮内胎児発育遅延
・周産期死亡率の上昇
・精神神経発達遅延
・メタボリックシンドローム

胎児・小児の健康な未来に貢献