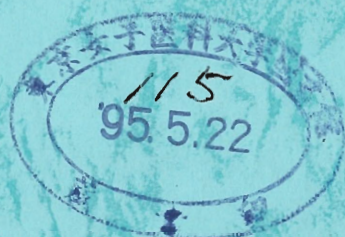


# 胎児発育障害の発症機転に関する 病態生理学的解明

(研究課題番号:0 4 4 5 4 4 2 6)

平成4年度 科学研究費補助金(一般研究B)  
研究成果報告書

平成7年3月



研究代表者 武田 佳彦

(東京女子医科大学 産婦人科 教授)



# は し が き

平成4年から平成6年の3年間にわたり、文部省科学研究費補助金（一般研究B）「胎児発育障害の発症機転に関する病態生理学的解明」の研究課題に対し、その研究の概要と成果をまとめた。ここに研究報告書を文部省に提出する。

## ○研究組織

研究代表者： 武田 佳彦（東京女子医科大学 産婦人科 教授）

研究分担者： 中林 正雄（東京女子医科大学 母子総合医療センター 教授）

研究分担者： 岩下 光利（東京女子医科大学 母子総合医療センター 助教授）

研究分担者： 高木耕一郎（東京女子医科大学 産婦人科 講師）

研究分担者： 森 晃（東京女子医科大学 産婦人科 助手）

## ○研究経費

平成4年度	3 8 0 0 千円
平成5年度	1 4 0 0 千円
平成6年度	1 3 0 0 千円
計	6 5 0 0 千円

## 《研究の総括》

1. IGF-I及びその結合蛋白IGFBPが胎盤における物質通過機能を制御し、その結合蛋白は妊娠週数に対応してSyncytiotrophoblastからCytotrophoblastへと変化し、胎盤の機能分化と対応した。またmRNAはラット胎盤でIGFBP-2のみが同定された。

2. 胎児血ではIGFBP1～4までの全てが固定され母体とは異なりプロテアーゼの活性が認められなかった。しかし胎内発育遅延児・巨大児・早産児等でその濃度は異なり、発育状態に対応した変化が認められた。特にIGFBP-2はIUGRで培養しており、IGF-2の発育に対応する意義について再検討すべきと考えられた。

3. 低酸素症におけるEndothelin-1(ET-1)の増加がacidosisと相関することを明らかにしたが、実ラットへの低酸素症負荷実験で胎盤でのET-1増量を確認し、胎児の系統循環血量の増加に対するETの意義を明らかにした。次いで子宮動脈結紮による慢性虚血性低酸素症を作成し、ET-1の胎盤における遺伝子発現を検討した結果、対照の2倍に増量することを明らかにした。胎児の系統循環については新しく開発した血管拍動波形計測法により中心静脈圧の拍動波形を解析し、右心房収縮・右心室収縮・三尖弁開放閉鎖に対応する波形をECGとの相関より明確にし、無侵襲的に右心負荷の程度と心収縮機能の低下を診断できる解析法を初めて確立した。

以上の研究成果により胎児発育障害の発症機転を病態生理学的に考察すると、主要病態は胎盤での物質交換障害に基く栄養輸送の低下に起因するが、胎盤機能は絨毛の着床機構の適応不全による胎盤の機能的形成不全が存在し、更にIGF-I及びその結合蛋白が絨毛-脱落膜相関によって調節され物質輸送機能を調節し、更に胎児では結合蛋白の特異性によって能動的な発育・成熟制御がなされることが明らかとなった。一方、胎児・胎盤系の循環動態では貯蔵血としての胎盤血の系統循環系への動員にエンドセリンが関与し、絨毛での発現が直接的な効果を持つことを明らかにした。また、胎児の系統循環系の機能には右心負荷状態が施し、反映されるが無侵襲的にその機能を評価できる計測法を開発し、臨床応用への新しい道をひらいた。

1. Insulin-like growth factor-I and its binding proteins(IGFBPs) regulate placental transport function. Expression of IGFBPs translocate from syncytiotrophoblast to cytotrophoblast at early stage of gestation corresponding to differentiation of placental function. Only IGFBP-2 mRNA was expressed predominantly in rat placenta throughout gestation.

2. All four IGFBPs including IGFBP-1, -2, -3, and -4 were identified in fetal circulation throughout pregnancy by Western ligand blot. In contrast to maternal circulation, there was no protease activity in fetal circulation. However, levels of these IGFBPs varied corresponding to fetal growth such as IUGR, giant and preterm infants. Especially, levels of IGFBP-2 were extremely increased in infants with IUGR. Since IGFBP-2 regulates IGF-II rather than IGF-I, this result indicates that physiological significance of IGF-II in fetal growth should be reevaluated.

3. We have demonstrated that fetal acidosis due to hypoxia is correlated with endothelin-1 (ET-1) elevation in the fetal circulation. Furthermore, ET-1 gene expression in the rat placenta was augmented two-fold in response to chronic hypoxic stress to the fetus by unilateral ligation of the uterine artery. In an assessment of the fetal systemic circulation, it was possible to record fetal central venous pressure pulse waveforms (CVPW) noninvasively by newly developed measurement of pulsatile changes in vessel diameter. On the CVPW, four waves which were corresponding to right atrial contraction, right ventricular contraction, opening and closure of tricuspid valve were identified from correlation of the fetal electrocardiogram. The newly noninvasive analysis in the degree of right cardiac afterload and cardiac dysfunction was established.

From these results, pathogenesis of IUGR is pathophysiologically originated from reduced nutritional transfer due to impaired placental exchange in which maladaptation of trophoblast implantation resulted in placental malfunction. Furthermore, it has been elucidated that IGF-I and IGFBPs regulated by interaction between chorion and decidua control placental transport function and that growth and maturation of fetus is regulated by fetal own IGFBPs. On the other hand, ET-1, expressed in the chorionic villi, might be involved in the blood shift from the placenta to the fetal systemic circulation upon fetal hypoxia. The response in the fetal systemic circulation that occur in association with fetal compromise was associated with right cardiac afterload and influenced by the CVPW. The newly developed noninvasive measurement of vessel diameter changes makes it possible to apply for clinical evaluation.

## 《目 的》

- 1) 胎内発育障害の発症要因は、母体代謝環境・胎盤の物質交換機能・胎児要因に大別されるが、発症機転は明らかではない。
- 2) 発症が明確になるのは妊娠中期以後であるが、対称型・非対称型の病型分類に対応した発症機転を明らかにする。
- 3) 発症要因としてもっとも比重の高い絨毛機能について、成長因子(IGF-I)(EGF)の絨毛一脱落膜機能相関を明らかにする。
- 4) 生体内で最も血流速度の遅い絨毛間腔の血流動態と絨毛の血管内皮様機能をエンドセリン、トロンプモジュリンなどの固相機能から明らかにする。
- 5) 胎児血圧に相当する血管径変移を、無侵襲的に測定することに成功した。この方法を用いて臓器循環血流量を測定する。
- 6) 胎児の成長因子でIGF-Iの関与が重視されているが、その結合蛋白の特異性の関与を示唆する成績を得ており、発育障害の発症機転との関連を明確にする。

## 《結果ならびに考案》

### 平成四年度

#### 1. 胎盤絨毛細胞、脱落膜細胞における成長因子 (IGF-I, EGF) 細胞内代謝の解明

胎盤絨毛細胞にIGF-Iを添加すると<sup>3</sup>H-glycineの取り込みが時間および用量依存性に促進されたが、EGFではその作用はみられなかった。IGF-Iは非代謝性アミノ酸であるaminoisobutyric acid (AIB) の絨毛細胞への取り込みも促進した。絨毛細胞を<sup>3</sup>H-AIBで飽和しておき、IGF-Iを添加すると培養液中への<sup>3</sup>H-AIBの放出が促進され、これはIGF-Iのアミノ酸取り込み促進と同じく時間および用量依存性であった。IGF-Iは脱落膜細胞からのIGF結合蛋白 (IGFBP-1) 分泌を用量依存性に抑制したが、EGFにこの作用はみられなかった。

#### 2. IGFの結合蛋白の母児における発現

Ligand blotによる母体のIGF結合蛋白の解析では、妊娠初期より結合蛋白のうちIGFBP-3, IGFBP-2, IGFBP-4の活性が著しく減少し、これは母体血中に増加したIGF結合蛋白に対

するプロテアーゼ活性の増加の為に考えられた。脱落膜細胞培養上清と非妊婦血清をインキュベートすると血清中IGF結合蛋白活性が減少することより、母体血中に増加したプロテアーゼ活性の一部は脱落膜由来と考えられた。臍帯血 IGF 結合蛋白は体内発育遅延児では IGFBP-1 と IGFBP-2 が増加し、反対に巨大児では IGFBP-1 の減少および IGFBP-3 の増加がみられ、胎児の発育状態に IGF 結合蛋白の動態が密接に関与していることが示唆された。

### 3. トロンボモジュリン、エンドセリンの発現

胎盤絨毛細胞と血管内皮細胞との類似性を検討するために両者を分離培養した。凝固蛋白トロンビン (T) 負荷時に培養上清の抗凝固蛋白トロンボモジュリン (TM) 血管収縮物質エンドセリン (ET) を EIA 法で測定した。T 負荷で両細胞とも TM は減少したが ET では内皮細胞で大量の ET 放出をみたが絨毛細胞では ET 放出はなかった。以上より絨毛細胞は内皮細胞同様、抗凝固能を具備するが、血管収縮能は有しないことがわかった。

### 4. ダブルビームドプラー超音波測定装置による血管変移計測

成人を対象に血管内圧測定時、測定部位毎に血管変移を測定し、腹部大動脈・内頸動脈・上腕動脈等について内圧曲線とを比較し、相似形となることを確認した。次いで胎児動脈から週数に対応して血管変移を測定し、血圧の胎児発育に伴う変動を観察した。

## 平成五年度

### 1. 胎盤通過機能におよぼす IGF-I の意義

胎盤通過機能では、IGF-I、IGFBP の抗体を作成し、妊娠 3 日および 11 日より妊娠ラットの腹腔内に投与し、IGF 抗体投与では糖・アミノ酸の通過性が抑制され、その結果、胎内発育障害が発症することを明らかにした。IGFBP 抗体投与では胎仔発育は促進され、妊娠 18 日成熟胎仔を娩出した。更に絨毛培養細胞により、これらの作用は細胞膜表面での、IGF 結合レセプターの結合機序に直接関連することを明らかにした。IGFBP 抗体により、胎仔の発育・成熟が促進された知見は、子宮内発育の基本的な調節機構の解明に連がるものとして重視したい。又、結合蛋白は血性中で 4 種を同定することができ、胎児発育に対応して胎内発育遅延では、BP-2 の増加と BP-3 の低下。過剰発育を示す L.F.D. では、BP-1、BP-2 の低下と BP-3 の増加が認められた。これらの事実は、胎児発育制御に成長因子が直接的に関与することを示唆している。

### 2. 胎児低酸素症の循環動態とエンドセリンの関与

低酸素状態における胎仔の循環動態として、系統循環系の血流再分布が注目されているが、低酸素負荷に対するエンドセリンの動態を胎盤内濃度で検討し、有意な上昇を認めた。



### 3. 胎児循環の無侵襲的血流計測法の開発

胎児循環の直接的な測定指標として、ダブルビームドブラ超音波装置を開発し、妊娠週数に伴う変化を計測し、血流速度波形との比から血流量の指標としてF.I.(Flow Index)を考案した。F.I.DおよびS.F.Dの3群に明確に区分することができ、発育障害の病態解明に極めて有用な指標と成ることを明らかにした。

### 4. 妊娠中毒症の反復率とその予防法の検討

IUGRの発症要因として重視される中毒症IUGRの反復発生率と、その予防法としての低用量アスピリンの投与を行い、有意な反復率の低下をみた。

## 平成六年度

### 1. 胎盤系における成長因子の発現機序

成長因子のうち、IGF-I及びその結合蛋白IGFBPが胎盤における物質通過機能を制御し、その結合蛋白はIGFBP1～4まで絨毛で同定されたが、局在は妊娠週数に対応してSyncytiotrophoblastからCytotrophoblastへと変化し、胎盤の機能分化と対応した。またmRNAはラット胎盤でIGFBP-2のみが同定された。

### 2. 胎児におけるIGF結合蛋白の動態

胎児血ではIGFBP1～4までの全てが同定され母体とは異なりプロテアーゼの活性が認められなかった。しかし、胎内発育遅延児・巨大児・早産児等でその濃度は異なり、発育状態に対応した変化が認められた。特にIGFBP-2はIUGRで増加しており、IGF-2の発育に対応する意義について再検討すべきと考えられた。

### 3. 胎児・胎盤循環機能について

低酸素症におけるEndothelin-1(ET-1)の増加がacidosisらと相関することを明かにしたが、実ラットへの低酸素症負荷実験で胎盤でのET-1増量を確認し、胎児の系統循環血量の増加に対するETの意義を明らかにした。次いで子宮動脈結紮による慢性虚血性低酸素症を作成し、ET-1の胎盤における遺伝子発現を検討した結果、対照の2倍に増量することを明かにした。胎児の系統循環については新しく開発した血管拍動波形計測法により中心静脈圧の拍動波形を解析し、右心房収縮・右心室収縮・三尖弁開放閉鎖に対応する波形をECGとの相関より明確にし、無侵襲的に右心負荷の程度と心収縮機能の低下を診断できる解析法を初めて確立した。

以上の研究成果により胎児発育障害の発症機転を病態生理学的に考察すると、主要病態は胎盤での物質交換障害に基く栄養輸送の低下に起因するが、胎盤機能は絨毛の着床機構の適応不全による胎盤の機能的形成不全が存在し、更にIGF-I及びその結合蛋白が絨毛-脱落膜相関によって調節され物質輸送機能を調節し、更に胎児では結合蛋白の特異性によって能動的な発育・成熟制御がなされることが明らかとなった。一方、胎児・胎盤系の循環動態では貯蔵血としての胎盤血の系統循環系への動員にエンドセリンが関与し、絨毛での発現が直接的な効果を持つことを明らかにした。また、胎児の系統循環系の機能には右心負荷状態が施し、反映されるが無侵襲的にその機能を評価できる計測法を開発し、臨床応用への新しい道をひらいた。



# 研究発表

# 研 究 発 表

## 1) 学 会 誌 等

- 1 安達知子、岩下光利、  
渡辺正子、武田佳彦、  
坂元正一、  
胎仔、胎盤發育におよぼす母体IGF-Iの影響  
日本内分泌学会雑誌 Vol. 67 No. 5  
636 ～ 644 1991
- 2 武田佳彦、  
胎児・新生児仮死  
周産期医学 Vol. 21 No. 4  
485 ～ 487 1991
- 3 武田佳彦、高木耕一郎、  
胎児の母体外生育可能限界  
—超未熟児保育調査結果から—  
産科と婦人科 Vol. 58 No. 1  
24 ～ 30 1991
- 4 M. Nakabayashi.,  
K. Takagi.,  
T. Mimuro.,  
S. Mushiki.,  
Y. Takeda.,  
S. Sakamoto.,  
The Management of Immunologic Thrombocypenic Purpura (ITP)  
During Pregnancy  
Perinatal Thrombosis and Hemostasis Vol. 1 No.  
189 ～ 194 1991
- 5 岩下光利、三室卓久、  
中山摂子、安達知子、  
武田佳彦、坂元正一、  
Insulin-like growth factor-I (IGF-I)の胎盤に対する  
生物作用とその調節機序  
産婦人科治療 Vol. 62 No. 1  
76 ～ 1991

6	山口規容子、	IUGRの成長と発達	日本新生児学会雑誌	Vol. 26	No. 4	857 ~ 863	1990
7	Takeda Yoshihiko., Iwashita Mitsutoshi.,	The Role Of Growth Factor On Fetal And Placental Growth	周産期医国際シンポジウム抄録集	Vol. 1	No. 1	4 ~ 7	1990
8	中林正雄、森 晃、 高木耕一郎、武田佳彦、 坂元正一、	胎児仮死の原因	産婦人科治療	Vol. 61	No. 1	19 ~ 22	1990
9	岩下光利、渡辺正子、 安達知子、武田佳彦、 坂元正一、	ヒト羊水中Insulin like growth factor 結合蛋白の精製 —分子量16万の結合蛋白の存在について—	日本内分泌学会雑誌	Vol. 66	No. 6	636 ~ 648	1990
10	Y. Takeda., M. Nakabayashi., M. Iwashita.,	Intraterine Treatment of the Growth Retarded Fetus	Journal of Perinatal Medicine	Vol. 18	No. 1	108 ~	1990

- 11 Masao Nakabayshi.,  
Mitsue Muraoka.,  
Yoshihiko Takeda.,  
Shoichi Sakamoto.,

ANALYSIS OF COAGULATION/FIBRINOLYSIS  
ABNORMALITIES IN PREECLAMPTIC PATIENTS

Elsevier Science Publishers B.V. Vol. 1 No.

177 ~ 186 1990
- 12 森 晃、武田佳彦、

胎児血管径の実時間変位計測法の開発に関する研究

日本産科婦人科雑誌 Vol. 44 No. 12

1543 ~ 1550 1992
- 13 岩下光利、武田佳彦、

妊娠、産褥期の性機能

産科と婦人科 Vol. 60 No. 6

811 ~ 817 1993
- 14 中林正雄、原田 誠、  
武田佳彦、

産科疾患と血液浄化療法

medicina Vol. 30 No. 5

922 ~ 925 1993
- 15 武田佳彦、

胎児・新生児仮死の病態

NEW MOOK 産婦人科 5 Vol. 5 No.

1 ~ 5 1993



- 16 森 晃、  
Brian Trudinger.,  
森 蘭子、武田佳彦、

胎児血圧の計測

臨床婦人科産科

Vol. 48 No. 3

312 ~ 1994
  
- 17 岩下光利、武田佳彦、

IGFと生殖内分泌

ホルモンと臨床

Vol. 41 No. 3

17 ~ 22 1993
  
- 18 森 晃、  
Brian Trudinger.,  
森 蘭子、武田佳彦、

胎児診断－胎児血圧と脳循環測定法

周産期医学

Vol. 24 No. 11

1493 ~ 1497 1994
  
- 19 中林正雄、原 誠、  
中山摂子、武田佳彦、

妊娠分娩時の脳循環

周産期医学

Vol. 24 No. 11

1559 ~ 1562 1994
  
- 20 武田佳彦、横尾郁子、  
佐藤孝道、高木耕一郎、

妊産婦と薬物

日本医師会雑誌

Vol. 112 No. 10

1425 ~ 1431 1994

- 21 岩下光利、武田佳彦、 IGF-Iと胎児発育  
医学のあゆみ Vol. 171 No. 7  
611 ～ 614 1994
- 22 武田佳彦、 「胎児・新生児中枢神経障害の診断、管理、予後判定」  
まとめ  
日本新生児学会雑誌 Vol. 30 No. 1  
60 ～ 61 1994
- 23 武田佳彦、岩下光利、 ラット胎仔肝よりのIGFBP-1分泌に及ぼすアミノ酸の影響  
工藤美樹、  
産婦人科治療 Vol. 68 No. 4  
489 ～ 1994
- 24 工藤美樹、岩下光利、 胎児発育異常と成長因子(IGF)  
武田佳彦、  
図説産婦人科VIEW Vol. 9 No.  
104 ～ 115 1994
- 25 中林正雄、安達知子、 重症妊娠中毒症  
武田佳彦、  
NEW MOOK 5 Vol. 5 No.  
78 ～ 85 1993

## 2) 口 頭 発 表

1. 橋口和生、高木耕一郎、  
成瀬光栄、安藤一人、  
中林正雄、成瀬清子、  
武田佳彦、坂元正一、  
出村 博、  
胎児低酸素症が胎盤組織エンドセリン濃度に及ぼす影響  
第44回 日本産科婦人科学会総会  
1992.4.4 - 千葉県
2. 安藤郁枝、青野一則、  
安藤一人、中谷明子、  
村岡光恵、高木耕一郎、  
岩下光利、中林正雄、  
武田佳彦、坂元正一、  
早期発症純型妊娠中毒症の反復率並びに胎内発育障害頻度と  
低用量アスピリン療法による反復予防効果  
第44回 日本産科婦人科学会総会  
1992.4.4 - 千葉県
3. 森 晃、岩下光利、  
高木耕一郎、中林正雄、  
武田佳彦、坂元正一、  
血管径拍動波形と血流速度波形から  
胎児血流を指標とした循環動態の定性分析  
第44回 日本産科婦人科学会総会  
1992.4.4 - 千葉県
4. 安達知子、岩下光利、  
中山摂子、武田佳彦、  
坂元正一  
母体血中IGF結合蛋白に対するプロテアーゼの解析  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
5. 岩下光利、坂元正一、  
中山摂子、松尾明美、  
武田佳彦、坂元正一、  
加藤幸雄、  
飢餓ラットの胎仔IGFとIGF結合蛋白の動態  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
6. 三室卓久、岩下光利、  
安達知子、工藤美樹、  
小林万利子、武田佳彦、  
坂元正一、  
IGF-IとIGF結合蛋白による  
母体から胎仔への物質輸送の動的解析  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県

7. 橋口和生、高木耕一郎、  
成瀬光栄、安藤一人、  
中林正雄、成瀬清子、  
武田佳彦、坂元正一、  
出村 博、  
胎児低酸素症とエンドセリン-妊娠ラット子宮血流遮断の  
胎仔臓器、胎盤エンドセリンが含量に及ぼす影響  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
  
8. 中山摂子、岩下光利、  
松尾明美、小林万利子、  
武田佳彦、坂元正一、  
胎児におけるIGF-Iとその結合蛋白の胎児発育への意義  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
  
9. 小林万利子、岩下光利、  
松尾明美、武田佳彦、  
坂元正一、清水明美、  
大森安恵、  
糖尿病母体におけるIGF-IとIGF結合蛋白の動態  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
  
10. 網野幸子、岩下光利、  
松尾明美、小林万利子、  
武田佳彦、坂元正一、  
肥塚直美、高野加寿恵、  
妊娠中の母体血中IGFの動態  
第65回 日本内分泌学会総会  
1992.5.28 - 30 徳島県
  
11. 高木耕一郎、浅見政俊、  
中林正雄、武田佳彦、  
ヒト胎盤絨毛細胞培養系を用いた  
絨毛性トロポモジュリンの発現に関する検討  
第2回 日本産婦人科新生児血液学会  
1992.6.27 - 東京都
  
12. K. Takagi.,  
K. Hashiguchi.,  
M. Naruse.,  
M. Nakabayashi.,  
K. Naruse.,  
Y. Takeda.,  
H. Demura.,  
S. Sakamoto  
Immunoreactive endothelin-1 in uterine venous plasma  
is elevated upon human parturition  
25th Annual meeting of the Society  
1992.7.14 - アメリカ



13. 吉井大介、森 晃、 胎児血管径拍動波形の計測

第15回 日産婦ME懇話会  
1992.8.1 - 2 東京都
  
14. M. Watanabe.,  
M. Iwashita.,  
T. Mimuro.,  
S. Nakayama.,  
Y. Takeda.,  
S. Sakamoto.,

Physiological significance of growth factors on fetal growth in mice  
  
9th International Congress of Endocrinology  
1992.9.1 -
  
15. M. Iwashita.,  
S. Nakayama.,  
Y. Takeda.,  
S. Sakamoto.,

Insulin-like growth factor binding proteins in cord sera  
  
9th International Congress of Endocrinology  
1992.9.1 -
  
16. Kudo. Y.,  
Iwashita. M.,  
Kobayashi. M.,  
Matsuo. A.,  
Takeda. Y.,  
Sakamoto. S.,

The levels of IGF and its binding protein in cord  
serum from materl diabetes  
  
9th International Congress of Endocrinology  
1992.9.1 -
  
17. 武田佳彦

予後からみた周産期管理  
  
第103回 新潟産科婦人科集談会  
1992.10.3 - 新潟県
  
18. Yoshihiko Takeda.,

Role of IGF and IGFBP-1 on fetal development  
  
第26回Singapore-Malaysia Congress Of Medicine  
1992.10.24 - シンガポール

19. Yoshihiko Takeda., Intrauterine Treatment of IUGR Fetus  
アジア・オセアニア周産期学会  
1992.10.25 - 29
20. Yoshihiko Takeda., Koichiro Takagi., Kunihiro Okamura., Assessment of fetal hypoxia in severe preeclampsia by fetal blood gas analysis International symposium  
World Association of perinatal Medicine  
1993.3.17 - 19 スイス
21. A. Matsuo., M. Iwashita., Y. Kudo., Y. Takeda., Regulation of IGF-binding protein production in decidua by nutritional factors  
VIII th World Congress on Human Reproduction  
1993.4.5 - インドネシア
22. 工藤美樹、小林万利子、岩下光利、武田佳彦、ヒト胎盤絨毛細胞におけるL-Tyrosine輸送の解析：刷子縁膜小胞と基底膜小胞での比較  
第45回 日産婦学会  
1993.4.10 - 13 大阪府
23. 松尾明美、岩下光利、工藤美樹、安達知子、武田佳彦、脱落膜からのIGF結合蛋白分泌に及ぼす糖の影響  
第66回 日本内分泌学会総会  
1993.6.3 - 5 石川県
24. 松尾明美、岩下光利、工藤美樹、安達知子、武田佳彦、脱落膜からのIGF結合蛋白分泌に及ぼす糖の影響  
第66回 日本内分泌学会総会  
1993.6.3 - 石川県

25. 小野寺潤子、柿木成子、  
安藤一人、高木耕一郎、  
中林正雄、武田佳彦、  
三石知左子、山口規容子  
双胎における児の神経学的予後の検討  
第29回 日本新生児学会総会  
1993.7.18 - 20 京都府
26. 高 眉揚、安達知子、  
高木耕一郎、中林正雄、  
武田佳彦、  
妊娠中毒症、IUGRと抗リン脂質抗体との関連性の検討  
第14回 日本妊娠中毒症研究会  
1993.9.3 - 4 愛媛県
27. Y. Takeda,  
A. Mori,  
K. Takagi,  
M. Iwashita.,  
MANAGEMENT OF MID-GESTATIONAL IUGR  
福岡周産期シンポジウム  
1993.9.4 - 5 福岡県
28. Aono. K.,  
Nakayama. S.,  
Nakabayashi. M.,  
Mitsuishi. C.,  
Yamaguchi. K.,  
Nishida. H.,  
Takeda. Y.,  
Predominant factors affecting the survival rate of the Premature  
infants with less than 28week's gestation  
第2回 国際周産期学会  
1993. 9.19 - 24 イタリア
29. Hara. M.,  
Nakayama. S.,  
Nakabayashi. M.,  
Mitsuishi. C.,  
Yamaguchi. K.,  
Nishida. H.,  
Takeda. Y.,  
Predominant factors affecting the intact survival  
of the Premature infants with less than 28week's gestation  
第2回 国際周産期学会  
1993. 9.19 - 24 イタリア
30. NAKAYAMA.S.,  
IWASHITA.M.,  
MIMURO.T.,  
TAKEDA.Y.,  
Role of IGF in the pathogenesis of IUGR  
第2回 国際周産期学会  
1993.9.19 - 24 イタリア





37. 安藤一人、中林正雄、  
武田佳彦、  
The Preventive effect of low dose Aspirin in patients  
with severe preeclampsia in previous pregnancies  
Inter. Confer. of Pathophysiology of pregnancy  
1993.11.10 - カイロ
38. K. Sakai.,  
A. Kurobe.,  
K. Takagi.,  
M. Nakabayashi.,  
Y. Ohmori.,  
Y. Takeda.,  
Perinatal Outcome of Diabetic Pregnancy  
IX The Fetus as a Patient  
1993.11.29 - 静岡県
39. Akira Mori.,  
Brian Trudinger.,  
Ranko Mori.,  
Vivienne Reed.,  
Yoshihiko Takeda.,  
The fetus central venous pressure waveform in normal  
and compromised pregnancy  
The Fetus as a Patient IX.  
1993.12.12 - 静岡県
40. 武田佳彦  
妊産婦の糖尿病  
江東・千葉西ブロック合同卒後研修会  
1994.4.20 - 東京都
41. 武田佳彦  
特別講演 一過性高血糖・早産の管理  
福岡市産婦人科医会  
1994.4.26 - 福岡県
42. 酒井啓治、中山摂子、  
岩下光利、小林万利子、  
工藤美樹、安達知子、  
武田佳彦、  
IGF結合蛋白-1磷酸化異性体の胎児発育における意義  
第67回 日本内分泌学会総会  
1994.6.1 - 3 長崎県

43. 網野幸子、岩下光利、  
武田佳彦、 胎盤と脱落膜におけるIGF結合蛋白の発現と  
局在-免疫組織染色法による解析  
第67回 日本内分泌学会総会  
1994.6.1 - 3 長崎県
44. 成瀬清子、川井真由美、  
高木耕一郎、橋口和生、  
栗本文彦、渡辺康子、  
吉本貴宣、田中正巳、  
田辺晶代、成瀬光栄、  
武田佳彦、出村 博、 ヒト臍帯動静脈におけるNitric Oxide(NO)  
合成酵素の局剤に関する免疫組織化学的検討  
第67回 日本内分泌学会総会  
1994.6.1. - 3 長崎県
45. 高 眉揚、佐倉まり、  
安藤一人、中林正雄、  
武田佳彦、 胎盤形成における線溶系酵素の意義  
第56回 日本血液学会総会  
1994.6.11 - 13 新潟県
46. 佐倉まり、安藤一人、  
高 眉揚、中林正雄、  
武田佳彦、 妊娠中母体血中線溶系酵素の動態とその意義  
第4回 日本産婦人科・新生児血液学会  
1994.6.22 - 23 奈良県
47. 黒部亜子、酒井啓治、  
高木耕一郎、中林正雄、  
武田佳彦、 糖尿病合併妊娠におけるLarge for gestational age(LGA)発生  
と母体栄養との関連につ  
第87回 日産婦関東連合地方部会総会  
1994.6.26 - 東京都
48. 井槌慎一郎、高木耕一郎  
中林正雄、武田佳彦、 IUGRにおける母体酸素投与の  
胎児・胎盤血流動態に及ぼす影響  
第87回 日産婦関東連合地方部会総会  
1994.6.26 - 東京都

49. 武田佳彦、  
早朝公開講座 教育講演－Preterm PROM  
第85回 日産婦関東連合地方部会総会  
1994.6.26 - 東京都
50. M. Gao.,  
M. Sakura.,  
K. Ando.,  
M. Nakabayashi.,  
Y. Takeda.,  
Preeclampsia is Associated with the Depressed Fibrinolysis  
in the Placenta  
第2回 国際周産期血栓止血シンポジウム  
1994.6.28 - 30 北海道
51. 武田佳彦、  
招待講演－妊娠と糖尿病  
第19回 南大阪インスリン治療懇話会  
1994.7.9 - 大阪府
52. 小林万利子、工藤美樹、  
岩下光利、武田佳彦、  
胎仔発育障害におけるIGF-Iとその結合蛋白の動態と  
栄養因子による調節機序の解析  
第18回 日本産科婦人科栄養・代謝研究会  
1994.8.19 - 20 石川県
53. 村岡光恵、中林正雄、  
安達知子、滝沢 憲、  
黒島淳子、武田佳彦、  
妊娠中毒症の既往と中高年の高血圧との関係  
－高血圧素因とIUGRを中心として－  
第15回 日本妊娠中毒症学会  
1994.9.9 - 10 愛知県
54. TAKEDA Yoshihiko.,  
Pathogenetic Consideration of IUGR  
第8回 アジア・オセアニア周産期学会  
1994.9.17 - 21 台湾

55. M. Iwashita.,  
Y. Kudo.,  
Y. Takeda.,  
ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1(IGF-1) AND  
IGF-BINDING PROTEIN-1(BP-1) IN PATHOGENESIS OF IUGR  
'94 FIGO  
1994.9.26 - 10.1 カナダ
56. Sakai. K.,  
Iwashita. M.,  
Nakayama. S.,  
Takeda. Y.,  
PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF PHOSPHORYLATED ISOMERS OF INSULIN LIKE  
GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN-1(IGFBP-1) IN FETAL GROWTH  
'94 FIGO  
1994.9.26 - 10.1 カナダ
57. M. Kobayashi.,  
Y. Kudo.,  
M. Iwashita.,  
Y. Takeda.,  
REGULATION OF IGF-BINDING PROTEIN-1 PRODUCTION BY  
NUTRIENTS IN RAT FETAL LIVER  
'94 FIGO  
1994.9.26 - 10.1 カナダ
58. 網野幸子、岩下光利、  
武田佳彦、  
胎盤におけるIGF結合蛋白の局在  
第2回 日本胎盤研究会学術集会  
1994.11.10 - 11 埼玉県
59. 岩下光利、工藤美樹、  
酒井啓治、武田佳彦、  
脱落膜からのIGF結合蛋白および  
プロテアーゼ分泌の胎盤ホルモンによる調節  
第2回 日本胎盤研究会学術集会  
1994.11.10 - 11 埼玉県
60. 佐倉まり、高 眉揚、  
中林正雄、武田佳彦、  
胎盤局所の凝固線溶系調節機序に関する研究  
第17回 日本血栓止血学会  
1994.11.25 - 26 千葉県