

【第128回生涯教育講座】

胎児科学をめざして (その2),
出雲から展開した研究

おお	たに	ひろき	う	だ	がわ	じゅん
大	谷	浩 ¹⁾	宇	田	川	潤 ²⁾
はっ	た	とし	ひさ			
八	田	稔	久 ³⁾			

キーワード：胎児，脳，DOHaD，ストレス，LIF

はじめに

本講座（第120回，2018）にて同タイトルのもと，寄稿は最後になると考えて大谷の研究についてまとめさせていただいた。ところが，執筆順の「再編」とのことで，期せずして再度の寄稿の機会をいただくこととなった。教室での研究は牛歩のごとくながら着々と進めてはいるが，せっかくの機会なので同じような話ではなく，本稿では，当教室から巣立たれ，今も当教室と共同研究を続けているお二人，八田稔久先生（本学8期卒）と，宇田川潤先生（本学11期卒）にお願いして，本学に端を発してその後独自に展開しておられるご研究を紹介させていただくこととした。今回はご紹介できないが本学看護学科の橋本龍樹教授（8期卒）とともに，卒後直ちに故田中修先生の門をたたかれ，それぞれ学位論文研究に大谷も関わり，ご栄転後独自の研究を展開されている。本稿では，

緒言と結語を大谷が担当し，両先生からいただいたご自身の研究のご紹介と領域の総説を，若干の大谷による編集を加えさせていただき本体部分に配することとした。

お二人とも多彩な研究を展開されているが，本稿では，中でも脳の発生・発達，児の神経・精神発達，発育に関する研究を紹介いただく。まず宇田川先生には，120回本講座で大谷が触れた Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) についての研究から紹介いただく。妊娠中の栄養不良・過多，精神的ストレスなど，妊娠期の環境は生後のメタボリックシンドローム，統合失調症などの精神疾患の発症リスクと関連することが疫学的に示されてきた¹⁾。また，自閉症などの発達障がいリスクも，妊娠期のストレスによって高まることが示唆されている²⁾。一方で早産児でも発達障がいのリスクは高く³⁾，胎児を取り巻く適切な環境が子の将来の健康にとって重要である。胎生期のストレスが児の疾患発症リスクにどうつながるのか，ご教室の研究の紹介とともに，明らかとなってきたメカニズムを解説していただく。

八田先生は，大脳の発生・発達について，田中

Hiroki OTANI et al.

1) 島根大学医学部解剖学講座発生生物学

2) 滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門

3) 金沢医科大学医学部解剖学 I

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部解剖学講座

教室以来、細胞・組織レベルと分子機構の観点からユニークな研究を続けておられる。その中でも、児の脳の発生・発達における「母体と胎児の胎盤を介した連関」について、極めて独創性の高い研究を展開され、その分子機構と生理的な役割を解明されてきた。さらに、母体の炎症によってその生理的な連関が破綻されることによる児の脳の発達への影響について、近年研究を展開されている。これら一連のご教室の研究とその意義について紹介していただく。

1. DOHaD 研究の最前線 ～母体環境, 胎生期ストレスと児の発育～

1) 胎生期や幼少期の環境が成長後の非感染性疾病のリスクに関わるメカニズム

【子宮内発育不全】

妊娠期のストレスは、各臓器の組織発生異常を介して、子の非感染性疾病の発症リスクを高めている。例えば、腎臓のネフロンはほとんど妊娠第3半期に形成されるため、子宮内発育不全や早産、低出生体重児ではネフロン数が減少する。ネフロン数減少はろ過面積の減少を招き、成人での高血圧リスクとの関連が指摘されている。低出生体重児では、蛋白尿や低GFRなどを特徴とする慢性腎臓病のリスクが高いことも示されており、ネフロン数の少なさが、ネフロン障害に対する適応能を低下させていると考えられている¹⁾。

【エピゲノムの変化】

胎生期あるいは幼少期のストレスが後の臓器の機能に影響を及ぼす主要因として、エピゲノムの変化が重要である²⁾。エピゲノムとは、DNAの塩基配列の変化を伴わずにDNAやヒストンに加えられた化学的な修飾を指し、これらの修飾により遺伝子の発現量が調節され、その変化は細胞機

能に直接影響を及ぼす。また、DNAのメチル化状態は、DNA複製時に新しく合成される相補的なDNAに受け継がれるため、幹細胞のエピゲノムの変化も、その子孫の細胞の遺伝子発現プロファイルや機能に影響を与えうる。妊娠中の栄養不良や栄養過多、心理的ストレスにより子の細胞のエピゲノムが変化すると、細胞や組織・臓器機能において生涯にわたる変化が生じ、非感染性疾病の発症リスクが高まる。

2) 母体にストレスのかかる時期と児の発達障がいや精神疾患のリスクとの関連

過去の疫学調査から、妊娠中の発熱や感染症・栄養(食生活)・心理的ストレス・腸内フローラ・特定の化学物質への暴露と、児の統合失調症や双極性障害などの精神疾患や自閉症スペクトラム障害(ASD)などの発達障がいのリスクとの関連が示唆されてきた。ストレスの種類と疾患との密接な関連に加えて、ストレスに対して感受性のある時期が疾患によって異なることも非常に興味深い。例えば、統合失調症のリスクは妊娠第1三半期(妊娠13週6日まで)の母親のインフルエンザ感染や低栄養との関連が示され¹⁾、双極性障害は特に第3三半期(妊娠28週0日以降)のインフルエンザ感染によりリスクが高まるとの報告がある²⁾。また自閉症は、コホート研究から、妊娠第2三半期(妊娠14週0日～27週6日)の発熱やウイルス・細菌感染、ならびに第3三半期の細菌感染との関連が指摘されている。同時期の心理的ストレスも児の自閉症のリスクになりうる事が示唆され、ハリケーンなど自然災害によって心理的ストレスに曝された妊娠の調査では、妊娠5～6か月あるいは9～10か月で、かつ自然災害が深刻であるほど、生まれた児の自閉症罹患率が高かったと報告されている³⁾。第1三半期のストレスは

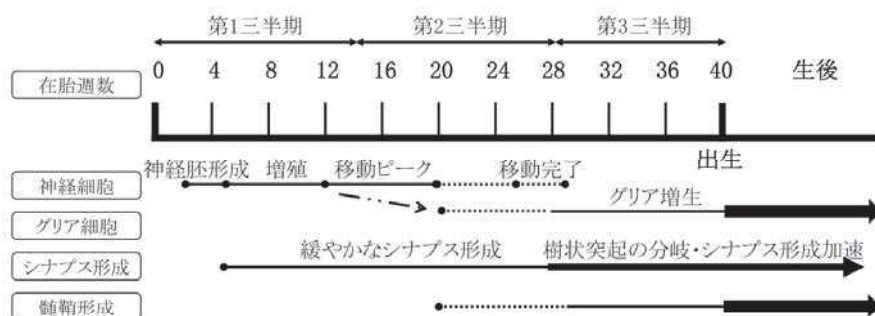


図1 胎生期の脳皮質の発生（文献7より転載）

第1三半期は神経幹細胞の増殖により神経胚が形成され、大脳皮質では神経細胞の発生と移動が始まる。第2三半期は神経発生が活発な時期である。一方、樹状突起の分枝やシナプス形成は第3三半期から加速していくが、生後はさらにグリア増生や髄鞘形成も活発になっていく。

児の統合失調症，第2及び第3三半期は児の自閉症のリスクとの関連がみられることから，ストレスの種類のみならず，ストレスを受ける時期が各疾患のリスクに反映されていると考えられる。

ここで中枢神経系の発生を概説すると，第1三半期は神経幹細胞が増殖し，大脳皮質では神経細胞の分化と移動も始まる時期にあたる。大脳皮質の神経発生は第2三半期でピークを迎え，第3三半期に入った直後に完了する。第1三半期から緩やかに始まっている樹状突起の分枝やシナプス形成は第3三半期に加速するが，一方，第2三半期の後半ごろからはじまる髄鞘の形成は，グリアの増生と共に生後に著しく活性化する（図1）²⁾。以上より，組織の構築異常のほか，統合失調症では神経幹細胞と未熟な神経細胞，自閉症では神経細胞ならびにグリア前駆細胞，双極性障害ではネットワーク形成途上の神経細胞とグリア前駆細胞を中心にエピゲノムの変化が生じ，細胞特性が変化している可能性がある。

樹状突起の分枝とシナプス形成，ならびにグリア細胞の増生と髄鞘形成が盛んになる生後に与えられたストレスの影響に関し，我々は生後の幼若ラットの鉄欠乏による行動への影響を検討した⁸⁾。

ヒトの赤ちゃんは生後4～6か月までに必要となる鉄量を体内に十分に貯蔵しているが，母乳の鉄分が少なく，それ以降母乳だけでは鉄の要求量を満たせないため，離乳食が十分に始まるまで鉄欠乏のリスクに曝される。2歳までの乳幼児期における鉄欠乏は，その後の行動障害や情緒障害とも関連しており，たとえ鉄欠乏診断後に補充療法を行っても，行動・情緒障害は長期にわたって生じることが示されている。我々は離乳直後の生後21日から生後39日の雄ラット（ヒトでは生後9か月から2歳に相当）の食餌中の鉄分を通常量の1/10に制限し，成長後の行動を調べたところ，生後8週ではオープンフィールド試験および高架式十字迷路試験で変化を認めなかったが，生後12週では，対照群と比べて多動を示した⁸⁾。本ラットではシナプス形成に関連している reelin 遺伝子の発現が側坐核で低下しており，同部位でのシナプス密度の上昇とドーパミン代謝産物（HVA）ならびにセロトニン代謝産物（5-HIAA）の増加が確認された。乳幼児期の鉄欠乏は髄鞘やシナプス・樹状突起の形成，神経伝達に影響することが示されており，生後に活発になるグリア発生や神経ネットワーク形成が障害されたと考えられる。

一方、妊娠中に低栄養にした母体から産まれたラットに対して離乳後に1回/日のハンドリングを行ったところ、対照群と比較して亢進していた不安様行動が改善された⁹⁾。このように、胎生期に生じたエピゲノムの変化は、幼少期の環境改善によって補償できる可能性がある。

精神疾患や発達障がい発症には免疫系など他のシステムも関わるが、妊娠期のストレスによって生じるこれらの病態の原因が、幹細胞レベルに生じているのか、より成熟した段階での細胞や組織の特性変化がその主体をなすのか、今後の解明が期待される。

3) 母体ストレスが児の発達障がいや精神疾患のリスクを上昇させるメカニズム

妊娠期のストレスが児の発達障がいや精神疾患のリスクを上昇させるメカニズムの中でも、代表的な母体免疫活性化と、我々が最近注目している脳内リン脂質の構成変化について論じる。他にも、近年これらの障がいと腸内フローラとの関連の報告が増えている²⁾。

【母体免疫活性化】

妊娠中の感染による母体免疫活性化が子の情動の変化に関わることは、動物実験によっても示されている。妊娠マウスに擬似ウイルス感染状態を誘発する Poly (I:C) を投与すると、仔マウスに統合失調症様の行動異常が認められる。このメカニズムとして、近年、一つのスキームが提唱された²⁾。Poly (I:C) は toll-like receptor (TLR) 3 に認識され母体で炎症性サイトカインの産生を誘導するが、誘導された炎症性サイトカインのうち、IL-6 によって胎盤・脱落膜内のヘルパー T 細胞 (Th17) から IL-17a が放出される。これが胎生期の脳形成を障害し、生後の行動障害につながるというものである。肥満でも感染症と同様、様々

な炎症マーカーが高値となっているが、妊娠前の肥満は児の自閉症スペクトラム障害や注意欠如・多動性障害のリスクを増加させることが示唆されている²⁾。げっ歯類を用いた動物実験でも、高脂肪食を与えられた母獣より生まれた子は、不安行動などを示すと同時に、海馬などでインターロイキンなどの炎症性サイトカインの発現上昇やミクログリアの活性化などが認められる。以上のように、母体免疫系活性化は、感染症の有無にかかわらず、児の発達障がいや精神疾患の発症リスクに影響を与える原因となっていることが考えられる²⁾。

【脳内リン脂質構成の変化】

我々は、妊娠初期 (妊娠5.5日~10.5日) の間、食餌を対照群の40%に制限した低栄養ラットの産仔 (雄) が、生後8週および12週のオープンフィールド試験で、多動や crossing の頻度の増加などの行動異常を呈することを明らかにした (図2)。

本多動ラットの前頭前皮質では明らかな炎症の所見は認められなかったが、リン脂質合成酵素の遺伝子発現レベルが上昇していた。そこで脳内のリン脂質構成を調べたところ、プラズマローゲンの一種であるホスファチジルエタノールアミン (PE) (18:0p-22:6) が対照群に比較して著しく増加していた (図3)。

これらの実験結果から我々は PE (18:0p-22:6) を行動制御機能分子の一つと考え、リポソームに組み込んでラットに投与し、オープンフィールド試験と高架式十字迷路試験を行った。PE (18:0p-22:6) の投与により、オープンフィールドテストで crossing の頻度および中心領域滞在時間の増加が認められた。本実験結果は、母体低栄養モデルラットの産仔の行動異常に対して脳内プラズマ

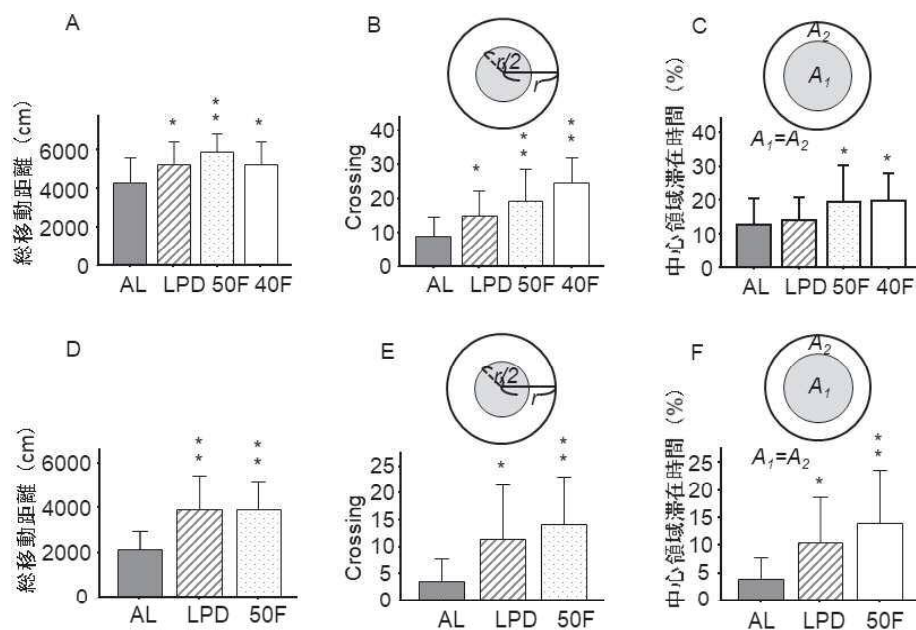


図2 胎生期低栄養ラット雄のオープンフィールドテスト (文献10より引用)

低栄養群では生後8週 (A~C) および12週 (D~F) に多動や crossing および中心領域滞在時間の増加が認められた。Crossing は円状のオープンフィールドの半径の1/2の大きさの同心円を10分間に横切った回数, 中心領域滞在時間はオープンフィールドの面積を1/2に分割したときの中心側の領域にラットが滞在した時間を示す。AL: 対照群, LPD: タンパク質制限群, 40 F: 対照群の40%量食餌投与群, 50 F: 対照群の50%量食餌投与群

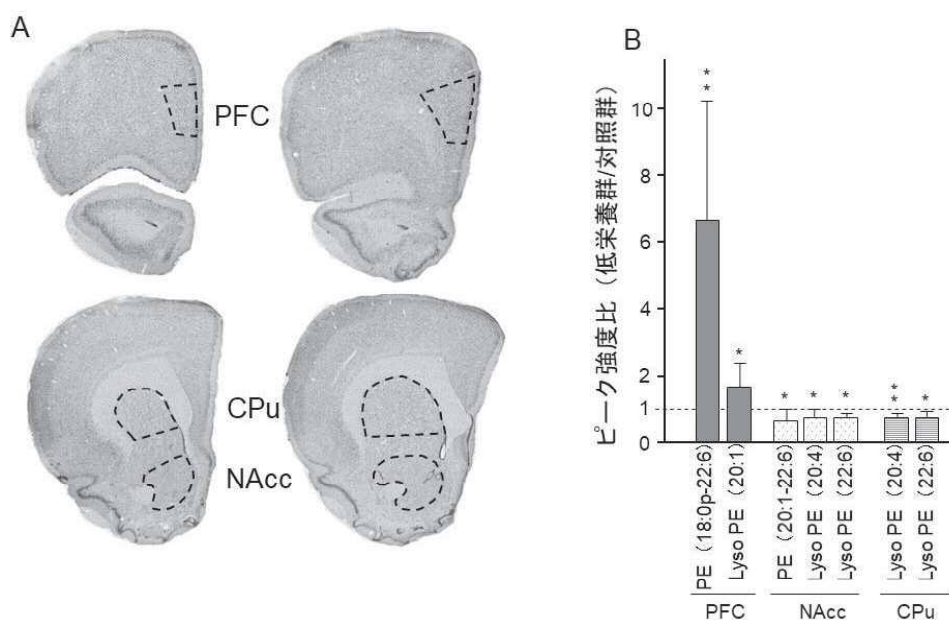


図3 質量顕微鏡による脳内リン脂質の解析 (文献10より引用)

質量顕微鏡により A) 前頭前皮質, 線条体および側坐核のリン脂質構成を調べた。B) 低栄養群のラットでは, 前頭前皮質においてプラズマローゲンの一つである PE (18:0p-22:6) が著しく増加していた。PFC: 前頭前皮質, CPu: 線条体, NAcc: 側坐核

ローゲンの関与を示唆している¹⁰⁾。プラズマローゲンは、1. sn-1位がエステル結合ではなくビニール・エーテル結合となっている、2. sn-2位にエステル結合する脂肪酸には多価不飽和脂肪酸が多い、という一般的な構造的特徴を持っている。また、頭部には一般的にエタノールアミンまたはコリンを有している。いずれの構造がプラズマローゲンの生理的機能の発現に大きく貢献しているのかは不明だが、プラズマローゲンと様々な中枢神経系疾患との関わりが近年明らかになってきている。代表的な疾患として、アルツハイマー型認知症では脳のプラズマローゲンレベルが低下し、精神運動発達遅滞や痙攣などがみられるペルオキシソーム病では、GNPAT や AGPS 遺伝子などの変異のためプラズマローゲンの生合成が障害されている。リン脂質構成は統合失調症患者の白質でも変化しており、情動に対する機能や認知症の病態の面から脳内リン脂質は注目されている¹⁰⁾。

以上、妊娠期の感染症，食生活や心理的ストレ

スは，母体免疫系の活性化や脳内シナプス形成異常，脳内リン脂質あるいは腸内フローラ構成異常を介して精神疾患や発達障がい発症リスクに関わっている。これらの予防には，生後の環境のみならず，母親の妊娠中，さらに非妊娠時の環境も考慮する必要がある。一方で，生後の環境如何によるリスク改善の可能性も動物実験から示唆されている。次世代の子どもたちの非感染性疾患の予防のためには，妊婦を含めて将来親となる若い世代の健康を良好に保つ社会的方策も重要と考える。

2. 母体・胎盤—胎児連関による胎児の発育調節システム

1) 母と胎児にまたがる神経・免疫・内分泌ネットワーク—母胎間白血病抑制因子 (LIF) シグナルリレー

母胎間 leukemia inhibitory factor (LIF) シグナルリレーに関する研究¹¹⁻¹³⁾の概要を図4に示す。この生理的なサイトカイン—ホルモン・ネットワークのユニークな点は，母体由来のLIFが胎盤を通過して，直に胎児に作用するわけではな

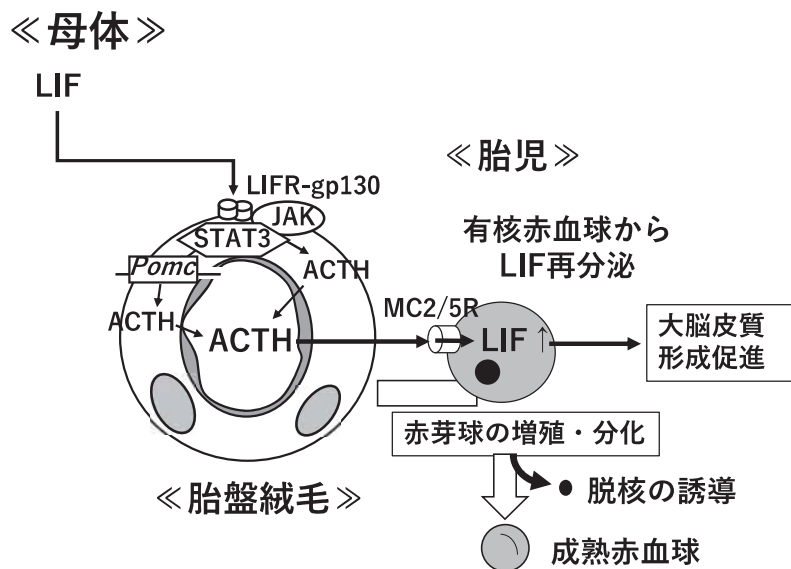


図4 母胎間LIFシグナルリレーによる胎児脳と赤血球の発生調節

く、母体からの LIF 刺激によって胎盤から放出される adrenocorticotrophic hormone (ACTH) が、胎児の有核赤血球に作用して、胎児の中で LIF が再現される点である。母体の LIF が物理的に移動するわけではなく、母体からの LIF の情報だけが、胎盤を介して胎児に伝わっていることにある。電話で話をするとき、肉声が電子情報に変換されて、相手のスピーカーで声が再現され、それによって聞き手に作用することが出来るというのと全く同じ仕組みである。このように考えると、我々のような胎盤を持つ生物においては、母体と胎児は、胎盤というトランスミッターを利用して、単なる物質交換だけではなく、常に情報のやり取りをしていると理解することが出来る。このようにして母体から伝えられる LIF の情報が、胎児の大脳皮質形成を促し^{11,12)}、同時に、中間分子である ACTH が赤血球の成熟分化を誘導するのである¹³⁾。このようにして、酸素要求性が高い大脳皮質ニューロンと、酸素運搬能が高い成熟型赤血球が同時に同じシグナルによって誘導されることは大変興味深い。

マウスおよびラット妊娠母体の末梢血、胎児末

梢血、胎児脳脊髄液における LIF の濃度を調べてみると、胎児の大脳皮質の形成が始まる直前に母体末梢血での LIF が一過性に上昇し、それに引き続いて胎児末梢血および脳脊髄液中に LIF 濃度のピークが形成されており、胎盤を介した母胎間での LIF シグナルのリレーが生理的に胎児脳の発生に関与していると考えられる。

2) 母体炎症による母胎間サイトカイン・ネットワークの破綻

LIF は IL-6 ファミリーに属する炎症性サイトカインであり、共通のシグナルトランスデューサーである gp130 を介して、細胞内へ情報が伝達され、機能的にも IL-6 と多くの点でオーバーラップする。しかし、LIF は生理的環境下では一定量の発現レベルが維持されており、様々な場面で重要な役割を演じているが、IL-6 は生理的環境下では検出されず、炎症に伴い急激に誘導される、炎症に特化したサイトカインと位置付けられる。

母胎間 LIF シグナルリレーに対する母胎炎症の影響について、妊娠マウスのインフルエンザ感染モデルを用いて解析した (図5)。その結果、

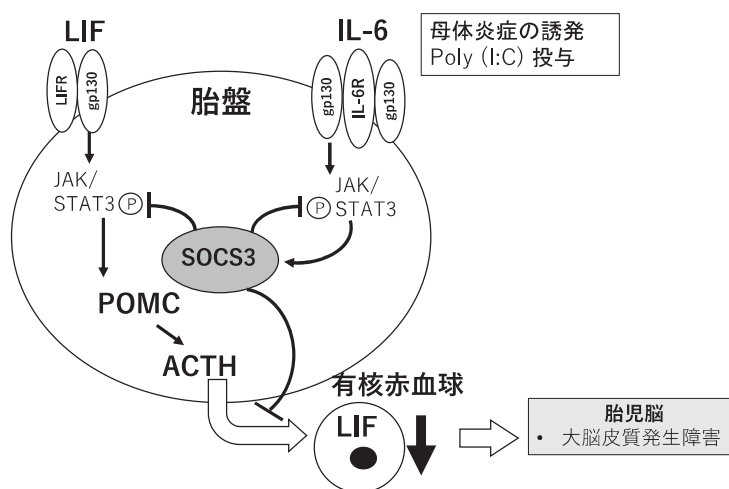


図5 母体免疫亢進 (Maternal immune activation: MIA) は母胎間シグナルリレーを遮断する Tsukada et al., Plos One, 2015

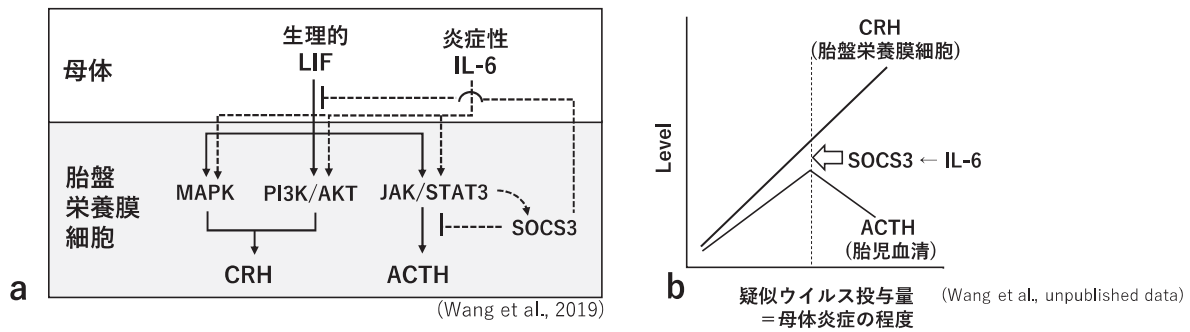


図6 炎症性サイトカインによる胎盤ストレスホルモンの発現誘導

- a) 母体由来の LIF および IL-6 はともに胎盤から CRH の発現・分泌を誘導する。特に炎症に伴う過剰な IL-6 環境下では、下流の JAK/STAT3 経路を抑制する SOCS3 を誘導することで、胎盤から胎児の ACTH 分泌は阻害される。しかし、CRH は JAK/STAT3 とは異なる経路 (MAPK および PI3K/AKT) に依存するため、この抑制を受けることが無い。
- b) その結果、母体の炎症に伴い、抑制を受けることなく胎盤での CRH 発現・分泌が亢進し続ける。

軽度の母体免疫亢進 (maternal immune activation; MIA) にともなう LIF レベルの上昇においては、抑制系 SOCS3 によって JAK2/STAT3 のリン酸化が調節され、胎盤栄養膜からの ACTH 分泌の適正化と胎児 LIF レベルの恒常性が保たれる。しかし、高度の MIA 環境下では、母体から大量に誘導される IL-6 によって、胎盤栄養膜における JAK2/STAT3 リン酸化の亢進に対して、SOCS3 による強力な抑制系が発動され、JAK2/STAT3 経路が遮断されてしまう。その結果、胎児の脳は LIF シグナル枯渇状態となり、大脳皮質の発生が障害を受けると考えられる¹⁴⁾。MIA 状態は児における自閉症発症の環境要因と考えられており、大脳インターニューロンの産生・分化障害との関連が疑われている。今後、本実験モデルにおいても、児大脳における抑制性インターニューロンの産生、分化状態の解析が必要である。

3) 炎症性シグナルによる胎盤由来 CRH の発現誘導と分娩

LIF による胎盤栄養膜細胞からの ACTH 分泌

誘導作用については明らかになったが、corticotropin releasing hormone (CRH) の誘導については不明なままであった。そこで、マウス栄養膜幹細胞由来の栄養膜細胞 (mTSC) を用いて、LIF の CRH 誘導作用を調べた (図6)。その結果、LIF 添加により、mTSC における *Crh* mRNA の発現および CRH の分泌亢進が認められた。興味深いことに、*Crh* の発現誘導は PI3K/AKT および MAPK 経路依存的であり、JAK/STAT3 経路は関与しないことが明らかとなった¹⁵⁾。これは、母体炎症により誘導される LIF や IL-6 などの gp130 を介した炎症性シグナル伝達において、SOCS3 による JAK/STAT3 経路の抑制性調節を受けたとしても、PI3K/AKT および MAPK 経路を介して、CRH の発現・分泌誘導が継続されることを示唆する。

胎盤から分泌される CRH は分娩の誘発に重要な役割を演じていることが知られており、この研究成果は、母体炎症より誘発される早産のメカニズム解明に新たな視点を与えるものである。

結 語

以上のように、両先生、さらに橋本先生が、田中教室に端を発した脳についての研究を継続され、それぞれ独自に展開しておられることを、同じ「釜の飯」を食べ、教室を引きついだものとして嬉しく、有難く、また誇らしく存じている。故西村秀雄先生、故田中修先生をはじめとする先生方によるヒト胚子・胎児の世界的コレクション「京都コレクション」に基づいたヒト胎生期の研究からはじまり、これらの脳に主に取り組まれた先生方をはじめとする多くの教室員、臨床の教室から来られた、あるいは留学生を含む大学院生の方々と、脳を含む全身の臓器、器官を対象にして、包括的な理解を求めて時流に拘泥することなく研究を進めることができたのは望外の幸せであった(まだ退職するわけではない)。

120回本講座で述べたように、受精卵という1細胞から始まり、幾多の、実は奇跡的としか形容しがたいステップを超えて、全身の細胞、組織、器官、器官系が「調和」して、個人が形成される。今回八田先生が例示されたように、免疫・内分泌系を介して、神経系と血液系がリンクするような

緻密なネットワークが、全身の発生を「調和」させ、その粛々たる進行に、宇田川先生がDOHaDに関して例示されたように、一期一会の環境が生理的にも病理的にも影響を与え続ける。DOHaDにはエピゲノム変化に加えて、疾患の現場となる臓器の大きさ(機能構造的予備能)を考慮する必要があると前稿で述べた。当教室でも、前回ふれた組織幹細胞の増殖・分化の調節機構としてのinterkinetic nuclear migration (INM)によって、どのように組織幹細胞の総数が決まるか(ひいては将来の臓器の大きさに関わる)、数学的に解析して得られるINMの臓器・部位特異的なモード(細胞周期や実働細胞の割合など)によって実測値(たとえば胎児の腸管上皮の「総数」)を説明できる見通しが立ってきた。故西村先生、故田中先生たちが先天異常という社会的ニーズに応えるべく始められた研究が源流ではあるが、その門をたたき当教室に在籍したものが、時流にこだわらず進めてきた研究が、より包括的な理解と「胎児科学」の確立へ向けて、一隅を照らすべくつながりは始めている、退職時にそのようなご報告を両先生の墓前にできればと祈念している。

文 献

- 1) 宇田川 潤. 胎児プログラミングと脳の形成. 最新医学. 70: 875-82, 2015
- 2) 宇田川 潤. 妊娠中のストレスと生後の疾患の関連について. 滋賀母性衛生学会雑誌. 19: 5-7, 2019
- 3) Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, et al. Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 136(3): e599-608, 2015
- 4) Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, et al. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 390 (10092): 424-8, 2017
- 5) Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. *JAMA Psychiatry*. 70(7): 677-85, 2013
- 6) Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal

- exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *J Autism Dev Disord.* 38(3): 481-8, 2008
- 7) Udagawa J, Hino K. Impact of maternal stress in pregnancy on brain function of the offspring. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 71(3): 188-94, 2016
- 8) Nishikura N, Hino K, Kimura T, Uchimura Y, Hino S, Nakao M, et al. Postweaning iron deficiency in male rats leads to long-term hyperactivity and decreased Reelin gene expression in the nucleus accumbens. *J Nutr.* 2019
- 9) Hino K, Kimura T, Udagawa J. Handling has an anxiolytic effect that is not affected by the inhibition of the protein kinase C pathway in adult prenatal undernourished male rat offspring. *Congenit Anom (Kyoto).* 2019
- 10) Hino K, Kaneko S, Harasawa T, Kimura T, Takei S, Shinohara M, et al. Change in brain plasmalogen composition by exposure to prenatal undernutrition leads to behavioral impairment of rats. *J Neurosci.* 39(39): 7689-702, 2019
- 11) Simamura E, Shimada H, Higashi N, Uchishiba M, Otani H, Hatta T.: Maternal leukemia inhibitory factor (LIF) promotes fetal neurogenesis via a LIF-ACTH-LIF signaling relay pathway. *Endocrinology* 151: 1853-1862, 2010
- 12) Simamura E, Shimada H, Shoji H, Otani H, Hatta T.: Effects of melanocortins on fetal development. *Congenit Anom(Kyoto)* 51: 47-54, 2011
- 13) Simamura E, Arikawa T, Ikeda T, Shimada H, Shoji H, Masuta H, Nakajima Y, Otani H, Yonekura H, Hatta T. Melanocortins contribute to sequential differentiation and enucleation of human erythroblasts via melanocortin receptors 1, 2 and 5. *PLoS One*, 10: e0123232-e0123232, 2015
- 14) Tsukada T, Simamura E, Shimada H, Arai T, Higashi N, Akai T, Iizuka H, Hatta T. The suppression of maternal-fetal leukemia inhibitory factor signal relay pathway by maternal immune activation impairs brain development in mice. *PLoS One* 10(6) e0129011-e0129011, 2015
- 15) Wang H, Tsukada T, Shimada H, Sakata-Haga H, Iida Y, Zhang S, Shoji H, Hatta T. Leukemia inhibitory factor induces corticotropin-releasing hormone in mouse trophoblast stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 Nov 15. pii: S0006-291X(19)32179-5. doi: 10. 1016/j. bbrc. 2019. 11. 059. [Epub ahead of print]