

出生前三世代コホート研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 堀川, 玲子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2940

出生前三世代コホート研究

堀川 玲子

国立研究開発法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科

【はじめに】 生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から明らかとなってきた^(1,2)。また、妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために非常に重要である。胎児要因、ゲノム要因、養育環境要因の、小児期早期から若年成人にいたる時期における成長、神経発達代謝予後に及ぼす影響を検証する目的で、国立成育医療研究センターでは、平成 22 年より妊婦とその児を対象として 27 ヶ月間のリクルートを行い、妊娠期から（胎児期から）の父母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）、および早産・SGA やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究（成育母子コホート研究:CHAMS）を施行、計測データ、生体試料からの生化学データの解析、栄養・発達・心理調査、母子手帳を用いた三世代間関連因子調査、ゲノム・エピゲノム因子解析を行っている。

【研究概要】

本研究では、以下の三研究を主要研究としている。

1) 児における成長・代謝因子および神経運動発達と栄養に関する研究、2) 母における栄養と妊娠合併症長期予後、および母の出生時の曝露と妊娠合併症に関する世代間関連研究 3) 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基盤解明

2010 年 12 月より 2013 年 3 月 31 日までに 4217 名のリクルートを行った。2011 年 2 月まではパイロット期間で、リクルートの修正を行い、2011 年 3 月から本格的にリクルートを行った。上記 4217 名中 2401 名から同意を得、その後早期の同意撤回があり最終的に 2298 名からコホート参加の文書同意を得た（参加同意率 56.9%、最終 54.5%）。全例が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を 2014 名の母から得た（再同意率 87.6%）。児は双胎を含め、2018 名を追跡調査することとなった。対象を早産・低出生体重児群（A 群）、ペアドコントロール群（B 群）、ハイリスク妊娠群（基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等：C 群）、それ以外の正常コントロール群（D 群）に分類した。A 群（15.07%、うち C 群にも相当する AC 群 5.05%）、C 群 33.5%であった。

1) 児における成長・代謝因子および神経運動発達と栄養に関する研究

さまざまな母子背景と出生した児の因子を用いて、SGA の発症に関連性の有無を検討した。最終的な多変量解析では、児が SGA であることに独立した有意な関連性を示した因子は、母体背景因子としては、母体血清 LDL コレステロール値が低値であることであり、児側の関連因子としては、児の性別が女児であること、児の血清ソマトメシン C 値が低値であること、児の血清レプチン値が低値であることであった（図 1, 表 1）。母体および胎児の低栄養状態が、児が SGA であることに関連していることが示唆された。

近年注目されている因子として、ビタミン D がある。ビタミン D は従来の骨に対する作用以外に、糖代謝、神経発達、免疫系や制癌など、様々な作用が報告されている。本コホートでは、母児 494 組において、貯蔵型 25OH ビタミン D を解析した。母子共に 25OH ビタミン D が不足していること、特に母乳栄養児では、1 歳になって離乳食が進んだ段階でも人工栄養児・混合栄養児に比し 25OH ビタミン D が低値であることを明らかにした（図 2）。1 歳において、児と母の血中 25OH ビタミン D は有意な正の相関を示し（図 3）、児で調査した日

光曝露時間と児の血中 25OH ビタミン D は有意に関連した。これまでのところ、成長との有意な関連は認めていない。

児 47 名で測定した尿中ヨードは、母乳栄養児では高値、人工栄養児では標準値を下回って低値であった。しかし、甲状腺機能は栄養にかかわらず正常範囲であった。ビタミン D、ヨードは成長には影響しなかった。ビタミン D は糖代謝への影響もなかった。日本人の胎児が妊娠母体中でヨード過多の状態であり、生後の人工栄養でヨード摂取がない状態に晒されても、出生前のヨード充足により甲状腺機能低下にならない可能性が示唆された。逆に母乳栄養児では、出生後もヨード過剰に曝露される危険があることが明らかとなった。

Small for gestational age (SGA)児の幼児期の栄養摂取状況と肥満との関連を示したものはほとんどない。そのためには、幼児期の栄養摂取状況を把握する調査票の開発および妥当性検証が必要である。本研究の目的は、3 歳児における食物頻度調査票 (Food frequency questionnaire, FFQ) の妥当性を簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire for 3 years old, BDHQ3y) と食事記録法 (Dietary Record, DR) を用いて検討した。

母体合併症を伴わない低出生体重・早産群 139 名とコントロール群 396 名を対象とし、粗大運動の評価を小児基本動作評価スケール (ABMS-C) を、全般的発達評価は乳幼児発達スケール (KIDS ; KINDER INFANT DEVELOPMENT SCALE) をそれぞれ用い、母親への質問紙調査によって行った。母体妊娠合併症を伴わない低出生体重・早産群では、修正月齢 6 カ月時の座位保持能力が低い、修正 12 カ月には全般的に粗大運動発達が正常群に追いつく一方で、母親が評価した言語能力が高い可能性があることが明らかとなった (図 4)。

2) 母における栄養と妊娠合併症長期予後、および母の出生時の曝露と妊娠合併症に関する世代間関連研究

母子コホート研究対象者に自身の母子手帳を提出していただき、出生児の暴露因子のデータを収集することで胎児期の曝露と妊娠合併症との関連を調査した。PIH、GDM、肥満に関して、AGA 出生群に対する Odds ratio (Crude) は SGA 出生群で 2.46 (0.70-8.63)、0.54 (0.07-4.12)、0.65 (0.09-4.97)、LGA 出生群で 0.72 (0.24-2.12)、0.12 (0.02-0.91)、1.88 (0.92-3.83) であった (図 5)。対象症例数が少なく、統計的に有意な結果は少なかったが、SGA 出生では妊娠合併症が増加、LGA 出生では妊娠合併症が減少する傾向があった。

3) 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基盤解明

成長障害の既知発症責任遺伝子を対象とする次世代シーケンサーターゲットリシーケンシングシステムおよびゲノムコピー数解析システムを確立し、患者の遺伝子解析を行った。これによって、新規遺伝子変異、および、新規 SHOX 遺伝子上流微小欠失を同定した。さらに、成長障害に関与するインプリンティング異常スクリーニングシステムを構築し、患者の解析を開始した。

図 1

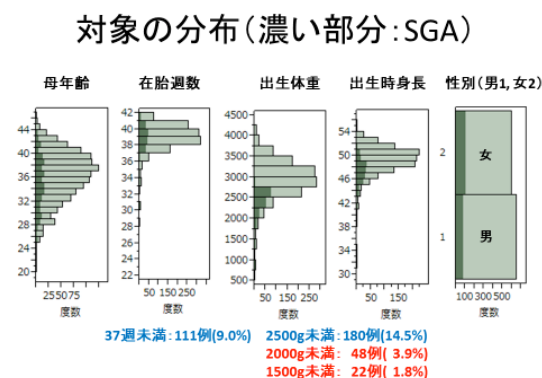


表 1

SGAに関連する出生前因子
(多変量解析)

因子	OR	95% C.I. mini	95% C.I. max	p
母年齢	0.946991	0.887928	1.011597	0.1009
父年齢	0.996404	0.957365	1.03241	0.8527
自然流産回数	0.727555	0.469402	1.048036	0.1173
母LDL Cholesterol	0.990772	0.983024	0.998247	0.0178 *

図 2

母体血25OHDと臍帯血25OHD

母体血25OHD 平均(範囲) 18.9ng/ml(8.3~39.8)
臍帯血25OHD 平均(範囲) 11.8ng/ml(3.5~35.3)

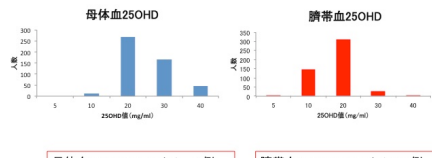


図 3

1歳児25OHDと母体血25OHD

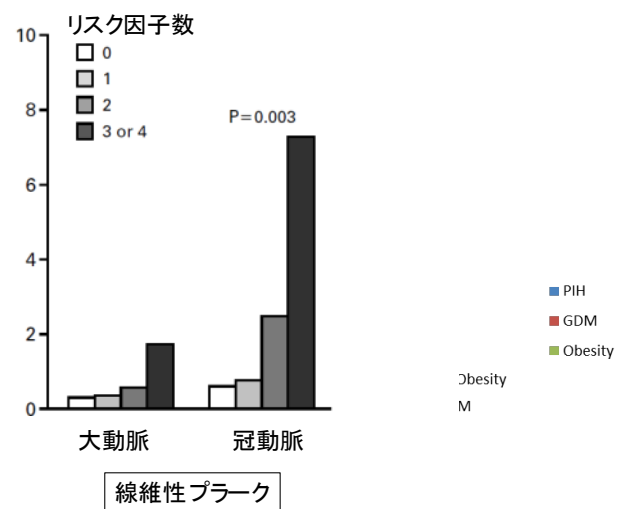
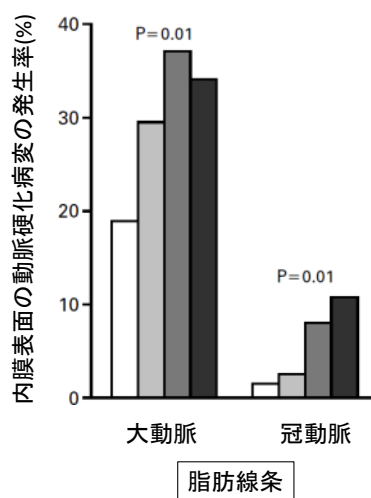
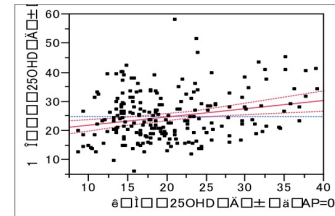


図 1 動脈硬化性病変とリスク因子数の関連性

1) Berenson GS, et al. N Engl J Med. 1998; 338:1650-6.

【略歴】

学歴

1983 年 3 月 東北大学医学部卒業
1989 年 3 月 東京女子医科大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士)

職歴

1983 年 6 月 国立病院医療センター (現国立国際医療研究センター) 小児科研修医
1989 年 4 月 国立小児病院内分泌代謝科レジデント
国立小児医療研究センター内分泌研究室研究員
1994 年 7 月 バージニア大学医学部 Postdoctoral Research Fellow
1996 年 7 月 国立小児病院内分泌代謝科医員
2002 年 3 月 国立成育医療センター総合診療部思春期診療科医長
2004 年 4 月 国立成育医療研究センター内分泌代謝科医長

研究領域

小児内分泌代謝学 (成長障害、間脳下垂体疾患、性分化・性成熟異常症、糖尿病)

学会活動等

日本内分泌学会 (評議員、女性医師専門医育成・再教育委員会委員)、日本小児科学会
日本小児内分泌学会 (理事、評議員、性分化・副腎疾患委員 (委員長)、CCS 委員、渉外委員 (副委員長)、卒後教育委員)、日本生殖内分泌学会 (理事・評議員)、日本成長学会 (理事) Asia-Pacific Pediatric Endocrine Society (APPES) (President (2012-2014), Immediate-past President (2014-), Council, Scientific Program Committee (2008-), Education Committee (2008-)), Growth Hormone Research Society (Program Organizing Committee (2006-2008)), Pituitary Society