

4. 肝臓における遺伝子発現と DNA メチル化パターンの網羅的解析

胎生期～新生仔期～成獣期のマウス肝臓における遺伝子発現とプロモーター領域の DNA メチル化を網羅的に解析するため、MIAMI 法 (*Oncogene* 25: 3059-3064, 2006) を導入した。

(倫理面への配慮)

実験に用いた動物に対しては、動物愛護上の配慮として、長時間にわたり強い苦痛をもたらす方法を適用する時には、しかるべき鎮痛、鎮痛剤、または麻酔剤を獣医学的に認められた方法を用い、あるいは適切な麻酔剤を用いて安楽死させた。

研究結果

1. SREBP1c の mRNA の発現は新生仔ではほとんど検出されないが、成獣では著しく増加した。出生後 5.5 日令ではある程度 (0.5 日齢の 10 倍程度) 発現が検出され、9.5 日齢では成獣の半分くらいまで発現が観察された。GPAT1 mRNA は新生仔 (0.5, 5.5, 9.5 日齢) ではほとんど発現しないが、成獣肝臓で著しく増加した。
2. GPAT1 プロモーター領域には、SREBP1c 応答配列 (SRE) が 3 カ所あり、その SRE を含む約 0.5kb について bisulfite 法によりメチル化を検討した。新生仔では高い DNA メチル化が検出されたが、成獣ではほとんどメチル化が確認できず、GPAT1 プロモーター領域のメチル化と mRNA の発現は逆相関していた。DNA メチル化の変化は GPAT1 遺伝子プロモーターに特異的であり、他の脂肪合成遺伝子には認められなかった。
3. GPAT1 プロモーター領域の DNA メチル化は SREBP1c による転写活性化 (ルシフェラーゼレポーター活性) を抑制することが明らかになった。
4. ゲノム DNA をメチル化感受性制限酵素 HpaII およびメチル化非感受性制限酵素 MspI で処理後、PCR 法により 2 サンプル間で切断に差異のある領域を増幅し、DNA アレイにより検出する系を確立することができた。

考察

肝脂肪合成の律速酵素グリセロール 3 リン酸アシル基転移酵素 (GPAT1) 遺伝子プロモーターにおける DNA メチル化の程度は遺伝子発現と逆相関していた。DNA メチル化の変化は GPAT1 遺伝子プロモーターに特異的であり、他の脂肪合成遺伝子には認められなかった。培養細胞を用いた検討により、DNA メチル化により GPAT1 遺伝子プロモーター転写活性が抑制されることが明らかになった。以上より、DNA メチル化により GPAT1 遺伝子はエピジェネティクス制御を受けることが示唆された。

結論

本研究により、*de novo* 脂質合成の律速酵素である GPAT1 遺伝子は DNA メチル化により発現制御を受けることが示唆された (図)。今後、新生仔～成獣マウスの肝臓サンプルについて DNA メチル化と遺伝子発現の網羅的に解析する予定である。

*健康危険情報

なし

研究発表

論文発表

1. Y. Kamei, T. Ehara, T. Suganami, S. Kanai, K. Hayashi, Y. Yamamoto, S. Miura, O. Ezaki, M. Okano, Y. Ogawa. Increased expression of DNA methyltransferase 3a in obese adipose tissue: studies with transgenic mice. *Obesity* 18: 314-321, 2010.
2. T. Yamamoto, T. Suganami, M. Kiso-Narita, P. A. Scherle, Y. Kamei, M. Isobe, S. Higashiyama, Y. Ogawa. Insulin-induced ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in adipocytes in vitro: role of a disintegrin and metalloproteinase 17. *Obesity* 18: 1888-1894, 2010.
3. Y. Yamazaki, Y. Kamei, S. Sugita, F. Akaike, S. Kanai, S. Miura, Y. Hirata, B.R. Troen, T. Kitamura, I. Nishino, T. Suganami, O. Ezaki, Y. Ogawa. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in the skeletal muscle. *Biochem. J.* 427: 171-178, 2010.
4. T. Suganami, Y. Ogawa. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J. Leukoc. Biol.* 88: 33-39, 2010.
5. K. Yamashiro, T. Sasano, K. Tojo, I. Namekata, J.

- Kurokawa, N. Sawada, T. Suganami, Y. Kamei, H. Tanaka, N. Tajima, K. Utsunomiya, Y. Ogawa, T. Furukawa. Role of transient receptor potential vanilloid 2 in LPS-induced cytokine production in macrophages. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 398: 284-289, 2010.
6. Y. Okazaki, N. Ohshima, I. Yoshizawa, Y. Kamei, S. Mariggio, K. Okamoto, M. Maeda, Y. Nogusa, Y. Fujioka, T. Izumi, Y. Ogawa, Y. Shiro, M. Wada, N. Kato, D. Corda, N. Yanaka. A novel glycerophosphodiester phosphodiesterase GDE5 controls skeletal muscle development via a non-enzymatic mechanism. **J. Biol. Chem.** 285: 27652-27663, 2010.
7. A. Sato, H. Kawano, T. Notsu, M. Ohta, M. Nakakuki, K. Mizuguchi, M. Itoh, T. Suganami, Y. Ogawa. Anti-obesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis. **Diabetes** 59: 2495-2504, 2010.
8. M. Ichioka, T. Suganami, N. Tsuda, I. Shirakawa, Y. Hirata, N. Satoh-Asahara, Y. Shimoda, M. Tanaka, M. Kim-Saijo, Y. Miyamoto, Y. Kamei, M. Sata, Y. Ogawa. Increased expression of macrophage-

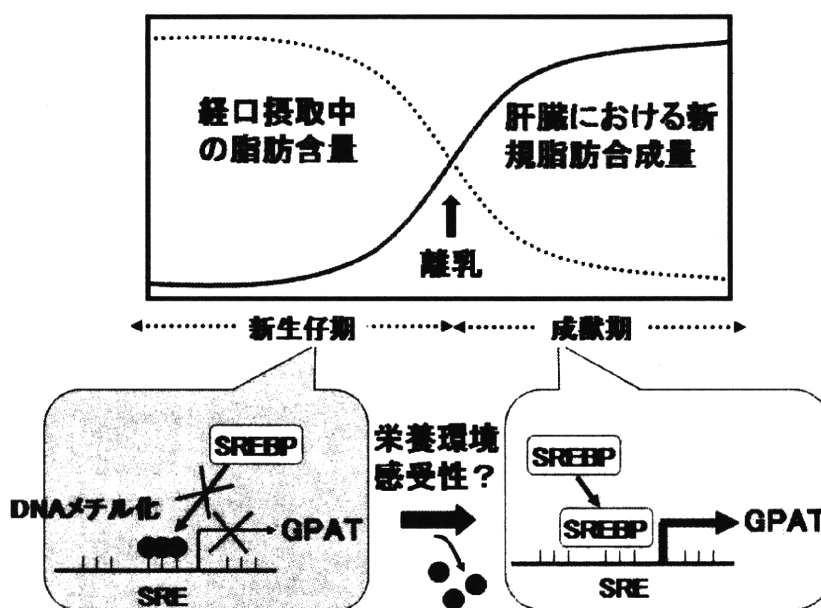
inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans. **Diabetes** 2011 Jan 31. [Epub ahead of print]

学会発表

1. 亀井康富、江原達弥、菅波孝祥、金井沙綾香、三浦進司、江崎治、小川佳宏：「生活習慣病とDNAメチル化：DNAメチル化酵素遺伝子改変マウスとDNAメチル化促進飼料による検討」：第64回日本栄養食糧学会大会，2010.5.21-23，徳島
2. 江原達弥、亀井康富、金井沙綾香、高橋真由美、菅波孝祥、小川佳宏：「脂肪合成遺伝子のエピジェネティクス制御：DNAメチル化に着目して」：第31回日本肥満学会，2010.10.1-2，群馬
3. 亀井康富、江原達弥、菅波孝祥、金井沙綾香、高橋真由美、畑田出穂、岡野正樹、小川佳宏：「肥満とDNAメチル化：DNAメチル化酵素遺伝子改変マウスによる検討」：第31回日本肥満学会，2010.10.1-2，群馬

知的財産権の出願・登録状況

なし



(図)本研究のまとめ(仮説)

研究課題：睡眠・覚醒リズムおよびロコモーション、共同注意の獲得からみる小児期の発達

研究要旨

乳児期には精神運動発達が眼に見える形で劇的に変化する。しかしその神経学的な基盤は不明な部分が多い。今回は乳児期の発達を睡眠・覚醒リズム、運動発達（特にロコモーション）、「こころ」の発達の動的関係を前方視的に解析することにより発達における「正常」とは、「病的」とは、「異常」とは何かという問いに答える基礎的データを集積する予定である。

研究分担者

久保田雅也（国立成育医療研究センター神経内科 医長）

A. 研究目的

ヒトの発達は既に胎児期から遺伝的に決まったプログラムと環境との相互作用で動的に完成していく。特に乳児期には精神運動発達が眼に見える形で劇的に変化する。しかしその神経学的な基盤は不明な部分が多い。

ヒトの乳児は、生後 1 ヶ月は、短い覚醒と睡眠が交互に出現するウルトラディアンリズム（超日性リズム）を示す(図)。生後 1 ヶ月頃から、覚醒している時間帯と睡眠の時間帯が分かれるようになるが、まだ 25 時間サイクルで、フリー・ランニングを呈する。このリズムが昼夜の周期に同調するのは生後 2 ヶ月からであり、その後生後 4 ヶ月にかけて、24 時間のサーカディアンリズムが形成される（第 1 エポック）。この時期は予定が可能になり、atonia が REM 期に限局する時期でもあり、抗重力筋を制御する脳幹アミン系、特にセロトニン系が活性化される(図)。昼間の睡眠は、生後 8 ヶ月頃から午前、午後各 1 回、また、1 歳 6 月頃からは午後 1 回となり、この時期はいはいから二足歩行へとロコモーションが発達する時期である(第 2 エポック)。4-5 歳で生理的昼間睡眠は消失し、直立二足歩行となる(第 3 エポッ

ク)。

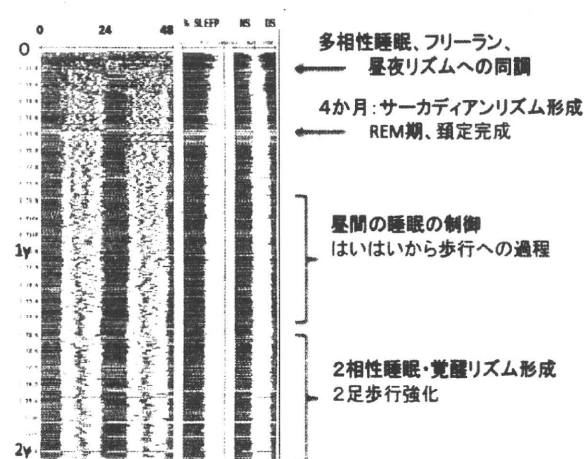


図 乳幼児期の睡眠・覚醒リズムの発達

それぞれのエポックの睡眠・覚醒リズムの異常が特定の神経疾患の発生（自閉症、レット症候群、トゥレット症候群）と対応する（瀬川 2008）。このように睡眠構造とロコモーションの発達は密接に関連する。

また（視覚的）共同注意とは他者の視線をモニターしながら、同一の事物に視線を向けあう現象をいうが、これは自己と他者の区別や「こころ」の共有をはかる活動の原初的形態とされ 1 才以下で既に共同注意の基礎は出来上がっている。

今回の研究は古典的な神経症候学と睡眠覚醒リズム、ロコモーション、共同注意のそれぞれの発達の變化を統一した神経基盤の基に見直そうという試みである。

B. 研究方法

以下のような方法で本研究を遂行する。

(1) 1、3、6、9か月、1、2、6才の睡眠・覚醒リズムの調査（質問紙法）およびはいはいから歩行への運動発達過程（神経学的診察）を対比させそれぞれのエポックでの完成度を解析する。

(2) 9か月、1、3、6才で神経学的診察を行う。特に9か月、1才では母子関係、ものへの反応、視線共有など共同注意の獲得を解析する場面を設定する。ここでいう共同注意（joint attention）とは自己と他者の区別や「こころ」の共有をはかる活動の原初的形態であり次のような行為に象徴される。

- ・ 指さし理解：ものを指さすとその方向を見る。（8-9か月）
- ・ 視線追従：ある方向を見るとその方向を見る。（9-10か月）
- ・ 後方指さし理解：後ろのものを指さすと振り返って見る。（10-11か月）
- ・ 応答の提示・手渡し：（11-12か月）
- ・ 自発的提示・手渡し：（12-13か月）
- ・ 要求の指さし：（12-13か月）
- ・ 要求の指さしに伴う交互凝視：（13-14か月）
- ・ 叙述の指さし：（13-14か月）

以上のような視点から乳児期の発達を睡眠・覚醒リズム、運動発達（特にロコモーション）、「こころ」の発達の動的関係を前方視的に解析することにより発達における「正常」とは、「病的」とは、「異常」とは何かという問いに答える基礎的データを集積する予定である。

（倫理面での配慮） 研究遂行に際し、臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

C. 研究結果

以上のような解析方法により乳児期の発達の神経学的基盤を明らかにしていく。少数の後方視的研究では乳児期以降の行為・行動、精神・心理発達の異常と睡眠・覚醒リズム、運動発達（特にロコモーション）の異常、共同注意の未完成は関連があるとするデータを得ている。

D. 考察

睡眠・覚醒リズム、運動発達、「こころ」の発達の動的関係を前方視的に解析する試みはこれまでにないものである。

E. 結論

本研究は古典的な神経症候学と睡眠覚醒リズム、ロコモーション、共同注意のそれぞれの発達の変化を統一した神経基盤の基に見直そうという試みである。

文献

- (1) 瀬川昌也 睡眠のメカニズム 小児内科 2008;40:14-17

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 久保田雅也 ヒトの随意運動の発達 「ここまでわかった小児の発達」五十嵐隆、久保田雅也 編集 中山書店 2010 pp2-6.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

超低出生体重児における帝王切開術式および Rapid Tocolysis としての
ニトログリセリン投与効果についての後方視的検討
（母子コホート研究における母体の予後研究、胎児の発育に関する研究）

研究分担者 国立成育医療研究センター周産期診療部産科 渡辺 典芳

研究要旨

超低出生体重児における分娩方法として帝王切開術が選択されることが多いが、術時子宮弛緩のために行う母体ニトログリセリン投与において子宮体部縦切開や逆 T 字切開といった母体に侵襲の大きい子宮切開方法を回避できる可能性が示唆された。今後前向きのコホート研究において児の転帰も併せ検討を行うことで、超低出生体重児における帝王切開術式の確立が期待できる。

A 研究目的

近年少子高齢化が進み、母体出産年齢の高齢化が進んでいる。また生殖補助医療（ART）の進歩および合併症を取り扱う診療の進歩によりハイリスク妊娠率の増加も認められる。

本母子コホート研究においてはこれらの高齢妊娠・ART 妊娠・ハイリスク妊娠の母児転帰の前方視的な確認を目的とするが、初年度である今年度においては研究準備およびエントリーの開始にあたるため、研究施設である国立成育医療研究センターの診療情報を用い、超低出生体重児における帝王切開術式および Rapid Tocolysis としてのニトログリセリン投与効果についての後方視的検討を行い、今後の超低出生体重児の娩出方法の確立のための基礎データを作成することを目的とした。

今回の検討の背景としては、帝王切開術式としては通常子宮頸部～体下部横切開が

選択されるが、超低出生体重児（ELBW）

における帝王切開術に関しては、児の脆弱性が大きいために児損傷を回避する目的で逆 T 字切開や体部縦切開で行われる場合があることであるが、当センターでは術時に子宮弛緩を目的として母体ニトログリセリン（NTG）投与を行い、子宮切開については体下部横切開と第一選択としている。今回は母体 NTG 投与による Rapid Tocolysis の ELBW における帝王切開術への効果を検討することを目的とした。

B 研究方法

2002 年 4 月～2011 年 1 月まで当施設で行った帝王切開術のうち、単胎妊娠でかつ児出生体重が 1000g 未満であった 88 例について診療録を用いて後方視的に検討した。NTG 投与例（NTG(+)）は 63 例、NTG 非投与例（NTG(-)）は 18 例、全身麻酔で行われた例（GA）は 7 例であった。

C 研究結果

NTG(+)群では63例中で体下部横切開52例(82.5%),11例(17.5%)が逆T字切開で行われた。NTG(-)群では18例中9例(50%)が体下部横切開,5例(27.8%)が逆T字切開,4例(22.2%)が体部縦切開で行われた。またGA群7例では全例が体部縦切開で行われた。平均分娩週数・出生体重はNTG(+)群 $27.2\pm 2.3(w)$, $763\pm 152(g)$,NTG(-)群 $28.1\pm 2.8(w)$, $842\pm 114(g)$,GA群 $24.7\pm 1.8(w)$, $745\pm 136(g)$ (mean \pm SD)であり、分娩週数ではGA群が早期であった。また術時出血量においては、それぞれ $661\pm 401(ml)$, $582\pm 285(ml)$, $978\pm 538(ml)$ でありGA群で有意に多かった。検討症例において、児損傷の発生は認められなかった。

D 考察

超低出生体重児における帝王切開術においては、Rapid tocolysisとしてニトログリセリン投与を行うことで通常の術式である子宮体下部横切開を選択できる可能性が示唆されたが、長期的な児の転帰からみたrecommendationは現在存在しておらず、本コホート研究においてこれから確認されていく必要があると考えられる。

E 結論

超低出生体重児における帝王切開術において、母体ニトログリセリン投与により子宮切開として体下部横切開が選択できる可能性が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

本研究内容は、第47回日本周産期・新生児医学会には発表の予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

厚生労働科学研究費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

平成 22 年度 分担研究報告書

母子健康手帳を用いた妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する研究

研究分担者：荒田 尚子

（独）国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝内分泌内科 医長

研究協力者：

同センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室 室長 坂本 なほ子

同センター内科系診療部内分泌代謝科 医長 堀川 玲子

同センター母性医療診療部 部長 村島 温子

同センター周産期診療部 医員 青木 宏明

同センター母性医療診療部代謝内分泌内科 臨床研究員 三戸麻子

研究要旨

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と考えられる。そこで、妊娠分娩を終えた女性とその娘の約 20 年から 45 年後の長期健康予後と妊娠中の妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全との関連性を後方視的に明らかにすることを目的として、妊婦とその母親、または、健康問題があつて内科を受診している性成熟期女性とその母親を対象に、母子健康手帳から得られた過去の妊娠分娩データと問診調査や診療情報から得られた母娘の健康状態との関連を調査する研究を計画した。

A. 目的及び背景

妊娠は女性にとっては人生の負荷試験の時期と考えられており、妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癩前症、早産、胎盤機能不全、妊娠糖尿病を合併すると将来女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、しいては心血管疾患を引き起こしやすいことが海外では明らかにされつつある。一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放

置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。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

ために非常に重要と考えられる。そこで、妊娠分娩を終えた女性の約 20 年から 45 年後長期健康予後と妊娠中の妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全との関連性を後方視的に明らかにすること、妊娠高血圧症候群や子癩前症、早産、胎盤機能不全、妊娠糖尿病の母娘の世代間での関連性を明らかにすることを目的とした。

B. 対象・方法

国立成育医療研究センターにおいて妊娠・分娩管理されるか過去に分娩管理され、妊婦自身の出生時の母子手帳データを提供する研究に同意した女性とその母親を対象とし、自己記入式質問票を用い、現在の健康状態を調査する。

(倫理的な配慮)

今回の研究で得られた結果や情報は、連結可能匿名化し、母子手帳データおよび妊娠中の診療データとともに、個人の識別不可能な調査番号で管理する。研究参加者のプライバシーの保護に関しては最大限配慮する。本センター倫理審査委員会において承認を得たのちに施行される。

B. 研究結果

初年度は、研究計画書作成を行った(資料添付)。

C. 考察及び結論

現在、倫理審査委員会審議依頼中であり、承認後の来年度から開始する予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

(1) SC, Arata N, Sakamoto N, Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Oyha Y, Ichihara A, Kitagawa M. Prediction of pregnancy induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. submitting.

2. 学会発表

(1) 三戸麻子、荒田尚子、村島温子、青木宏明、左勝則、渡邊典芳、左合治彦、坂本なほ子、市原淳弘、大矢幸弘、北川道弘. 成育コホート研究を用いた妊娠高血圧症候群合併女性の産後 5 年時の血圧予後：第 21 回腎と妊娠研究会、大宮、2011. 3. 5

(2) Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Naoko Arata, Yukihiro Oya : Maternal characteristics in relation to low birth weight infants in a Japanese cohort study. Scotland, 2011.1. 21-22

(3) 邱 冬梅、坂本なほ子、荒田尚子、池谷美樹、大矢幸弘：低体重児出生と妊娠後期栄養との関連に関するコホート研究. 第 21 回日本疫学会学術総会、札幌、2011. 1. 21-22

(4) 青木宏明、渡邊典芳、左勝則、花岡正智、加藤有美、池谷美樹、小澤伸晃、荒田尚子、村島温子、左合治彦、北川道弘、名取道也、：母体の出下時体、妊娠前母体体重、児の出生体重における関連の検討. 第 46 回日本周産期・新生児医学会 2010. 7. 11-12

(5) 池谷美樹、左勝則、宮田あかね、渡邊典芳、塚原優己、山口晃史、村島温子、久保隆彦、左合治彦、北川道弘、名取道也、荒田尚子、妊娠初期に体重が減少した妊婦の

至適体重増加量についての検討—成育コホ
ート研究より— 第46回日本周産期・新生
児医学会、神戸市、2010.7. 11-12

(6) 佐藤詩織、荒田尚子、八代智子、入江
聖子、久野道、税所芳史、山口晃史、谷山
松雄、久保隆彦、左合治彦、村島温子：低
出生体重で生まれた女性の妊娠中のインス

リン分泌とインスリン感受性の検討 第26
回日本糖尿病・妊娠学会、年次学術集会、さ
いたま市、 2010.11.26-27

H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし

研究計画書

1. 研究課題名:

母子健康手帳を用いた妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する研究

2. 研究責任者: 独立行政法人国立成育医療研究センター (以下国立成育医療研究センター) 母性医療診療部代謝内分泌内科 医長 荒田尚子

3. 研究組織: 国立成育医療研究センターにて実施する。

共同研究者:

同センター研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室 室長 坂本なほ子

同センター内科系診療部内分泌代謝科 医長 堀川 玲子

同センター母性医療診療部 部長 村島 温子

同センター周産期診療部 医員 青木 宏明

同センター母性医療診療部代謝内分泌内科 臨床研究員 三戸麻子

4. 研究目的:

我が国は、急激な少子化のなかで、女性の栄養障害、妊婦の高齢化、医療の進歩による合併症妊娠増加、生殖補助医療の発達等からハイリスク妊娠が増加し、早産・胎盤機能不全といった、胎内環境の悪化が原因となる低出生体重児(SGA 児)が増加している。これらの低出生体重児は、成長発達障害や成人期における冠動脈疾患等のハイリスク群となることが国内外から報告されている。また、妊娠は女性にとっては人生の負荷試験の時期と考えられており、妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、しいては心血管疾患を引き起こしやすいことが海外では明らかにされつつある。一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。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と考えられる。そこで、当センターで妊娠・分娩管理されている女性とその母親、高血圧、糖尿病、甲状腺疾患、膠原病、妊娠高血圧症候群既往や妊娠糖尿病等既往などで母性内科を受診した女性とその母親を対象に、女性自身の出生時の母子健康手帳のデータから得られる妊娠中の血圧や糖代謝、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、授乳状況、体重変化などの妊娠中の指標と約 20~45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにする。同時に、妊娠時に明らかになった生活習慣病の指標に関する、母娘の世代間での関連性を明らかにする。

5. 研究対象：

国立成育医療研究センターにおいて妊娠・分娩管理されている女性とその母親、高血圧、糖尿病、甲状腺疾患、膠原病、妊娠高血圧症候群既往や妊娠糖尿病等既往などで母性内科を受診した女性とその母親を対象とする。

6. 被験者数の設定：

海外の既知報告から母親が高血圧発症、糖尿病合併例が最低70例程度必要となる。50歳代、60歳代女性の高血圧、糖尿病を強く疑われる人はそれぞれ40%、5~14%との統計があることから、必要症例数は約700例とする。

7. 研究期間：倫理委員会承認から2017年3月31日迄

8. 研究方法：

1) 具体的な手順と方法

国立成育医療研究センターにおいて妊娠・分娩管理されている女性、高血圧、糖尿病、甲状腺疾患、膠原病、妊娠高血圧症候群既往や妊娠糖尿病等既往などで母性内科を受診した女性を対象に、女性自身の出生時の母子手帳データの提供と、女性の母親への文書によるアンケート調査の協力を依頼する。女性の母親へは説明担当者から直接または女性を介して当調査の説明文と調査票を渡す。その際に、女性の母親は記入後調査票を本研究事務局に返送する。調査票データと母子手帳データ、カルテ情報を用い、統計解析を行う。

2) 評価項目

母親の高血圧発症の有無に対する、母子手帳情報から収集した早産、低出生体重児分娩、妊娠高血圧症候群もしくは子癇前症、妊娠蛋白尿、妊娠糖尿病（尿糖陽性）、巨大児分娩の有無のオッズ比、脳心血管疾患発症の有無に対する同様のオッズ比、糖尿病発症の有無に対する同様のオッズ比を算出する。母体年齢、出産時年齢、初産か経産か、授乳期間、現在の体格、過去の体格、妊娠中の体重増加量、喫煙歴、アルコール歴、運動量、家族歴などの評価項目のリスク要因となる交絡因子を最終的に調整する。

また、母娘の世代間での関連性も明らかにするために、母子手帳情報から収集した早産の有無、児出生体重、低出生体重児分娩の有無、巨大児分娩の有無、妊娠高血圧症候群発症もしくは子癇前症発症の有無、妊娠蛋白尿の有無、妊娠糖尿病合併（尿糖陽性）の有無、妊娠中の血圧値等について娘の妊娠中、分娩時の診療情報から得た同様の因子との関連性を検討する。また、上記の母子手帳情報と娘の現在の高血圧、糖尿病、肥満の有無などの健康状態との関連性も検討する。

3) 解析

高血圧発症、脳心血管疾患発症、糖尿病発症に対する妊娠中のイベント（早産、低出生体重児分娩、妊娠高血圧症候群もしくは子癇前症、妊娠蛋白尿、妊娠糖尿病（尿糖陽性）、巨大児分娩の有無）のオッズ比を算出し、リスク要因となる交絡因子を調整する。また、娘の妊娠中のイベント（早産、低出生体重児分娩、妊娠高血圧症候群もしくは子癇前症、妊娠蛋白尿、妊娠糖尿病、巨大児分娩）発症に対する母の妊娠中のイベントの有無のオッズ比を算出し、リスク要因となる交絡因子を調整する。同様に、娘の高血圧や糖尿病、肥満発症に対する母の妊娠中のイベントの有無のオッズ比を算出し交絡因子を調整する。

9. 予測される成果・研究の意義：

妊娠中のイベントと、高血圧発症、脳心血管疾患発症、糖尿病発症などの生活習慣病との関連が明らかになることによって、女性における生活習慣病発症の高リスク群を選定することが可能となり、効率のよい予防対策を行うことができる。妊娠中のイベントの母娘の世代間での関連性が明らかになれば、ハイリスク女性における胎内環境の改善を行うことで、次世代への疾病予防にも貢献できることができる。

10. 研究参加のメリット・デメリット

問診票への記載を行うという時間的・労力的なデメリットはある。直接的な研究協力者へのメリットはないが、女性医療への発展に貢献することができる。

11. 研究参加の自由と撤回権：

参加したくない場合には、その自由は保障されている。また、参加しなかったからといって、何ら不利な取り扱いを受けることはない。

12. 費用：

本研究のために行う検査について協力者への費用負担は発生しない。諸費用は厚生労働科学研究費の一部を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

今回の研究で得られた結果や情報は、連結可能匿名化し、母子手帳データおよび妊娠中の診療データとともに、個人の識別不可能な調査番号で管理する。研究参加者のプライバシーの保護に関しては最大限配慮する。結果は、学会などに報告し、国内外の論文で発表する。

14. 研究終了後の試料の取扱い：

質問調査のみの研究なので、本研究では特に試料は存在しない。

質問紙は研究終了後に全て破棄される。

15. 医療情報の利用：研究協力者の妊娠時、分娩時の医療情報データまたは母性内科診療情報データ

調査時年齢、調査時既往歴（糖尿病、高血圧、蛋白尿など）、妊娠時年齢、分娩時年齢、妊娠分娩歴、身長、妊婦検診時血圧値、妊婦検診時体重、妊婦検診時尿蛋白、喫煙歴、分娩週数、分娩様式、児出生体重、児出生身長、児出生胸囲、児出生頭囲、児周産期予後、新生児合併症、分娩様式、妊娠合併症（妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、妊娠蛋白尿、HELLP症候群、常位胎盤剥離など）、分娩合併症

16. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日： 2017年3月

17. 参考文献

- ¹⁾ Sattar N, et al., BMJ 325:157, 2002
- ²⁾ Bellamy L, et al., BMJ 335: 974, 2007
- ³⁾ 加治屋昌子ら、糖尿病と妊娠8: 109, 2008
- ⁴⁾ 穴澤園子、女性の糖尿病診療ガイドランス メディカルレビュー社、2004
- ⁵⁾ Bellamy L, et al., Lancet 373: 1173, 2009

母子手帳のデータ（お母様ご自身の出生時）

研究ID _____

母の妊娠時の年齢 歳

初産、 経産

今までの妊娠

① 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女
② 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女
③ 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女
④ 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女
⑤ 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女
⑥ 出産	年 月	正常・異常	生下時体重	g	男・女

出産予定日 年 月 日

妊婦健診内容 妊婦身長 _____ cm 妊娠前（通常の）体重 _____ kg

3か月検診						母乳・混合・ミルク
6か月検診						母乳・混合・ミルク
9か月検診						母乳・混合・ミルク
12か月検診						母乳・混合・ミルク
18か月検診						母乳・混合・ミルク
2歳児検診						母乳・混合・ミルク
歳児検診						母乳・混合・ミルク
歳児検診						母乳・混合・ミルク
歳児検診						母乳・混合・ミルク

みなさまのお母さまへお願いするアンケート

★以下の質問について、選択形式の質問は該当する数字にマル（○）を、回答を書き込む形式の質問は空欄にお答えを記入してください。全部で8ページあります。
なお、答えたくない質問がございましたら、記入漏れと見分けるために問題番号あるいは、回答欄にバツ（×）とご記入ください。

●記入日：西暦 20 年 月 日

妊婦さん（娘さん）の研究 ID

母子手帳データ あり なし

◆あなたの生まれた年と月を教えてください◆

昭和/平成 年 月

◆あなたご自身の病気について◆

1. あなたは糖尿病と
 0. 指摘されたことがない
 1. 指摘されたことはあるが、受診していない
 2. 指摘され・受診したが、内服治療は受けていない（食事・運動療法などのみ）
 3. 糖尿病と診断され、内服治療を受けている

2. あなたは高血圧と
 0. 指摘されたことがない
 1. 指摘されたことはあるが、受診していない
 2. 指摘され・受診したが、内服治療は受けていない（食事・運動療法などのみ）
 3. 高血圧と診断され、内服治療を受けている

3. あなたは脂質異常症（高脂血症）と
 0. 指摘されたことがない
 1. 指摘されたことはあるが、受診していない
 2. 指摘され・受診したが、内服治療は受けていない（食事・運動療法などのみ）
 3. 脂質異常症と診断され、内服治療を受けている

4. あなたは心臓病（心筋梗塞・狭心症・大動脈瘤など）と
 0. 指摘されたことがない
 1. 指摘されたことはあるが、受診していない
 2. 指摘され・受診したが、内服治療は受けていない（食事・運動療法などのみ）
 3. 心臓病と診断され、内服治療を受けている

5. あなたは脳卒中（脳出血・脳梗塞・くも膜下出血）と
 0. 指摘されたことがない
 1. 指摘されたことはあるが、受診していない

5. 脳血管関連 (脳梗塞・脳出血・くも膜下出血など)

0. いない

1. いる →

1. 父	2. 母	3. 祖父母	4. 兄弟姉妹	5. 子ども
6. 夫の父母	7. 夫の祖父母	8. 夫の兄弟姉妹	9. 不明	

◆あなたのご自身の状態について◆

9. 初経(初潮)は何歳でしたか。 → _____ 歳

10. 閉経は何歳頃でしたか。 → _____ 歳、 または 閉経していない

11. 以前の、もしくは現在の生理についてお伺いします。

1. 規則的 → 日型

2. 不規則 → 生理と次の生理の間隔は、短くて 日、長くて 日

12. 経口避妊薬(ピル)を使用したことがありますか。

0. いいえ

1. はい (全ての期間を合計して下さい) → 約 年

◆この1年以内のあなたの食生活について◆

13. 1日3回食事をとるようにしていますか。

0. いいえ

1. はい

14. 食事はついついお腹いっぱい食べるほうですか。

0. いいえ

1. はい

◆あなたの身体活動について◆

15. あなたは定期的な運動を週に15分以上行っていますか。

0. いいえ

1. はい

◆飲酒・喫煙について◆

16. あなたは、週に何日くらいお酒(清酒、焼酎、ビール、洋酒など)を飲みますか。
あてはまる番号を1つ選んで○印をつけて下さい。

1. 毎日

2. 週5~6日

3. 週3~4日

4. 週1~

2日

5. 月に1~ 問18にってください。

6. やめた (1年以上やめている) ⇒ 問 18 に っ て く だ さ い。

7. ほとんど飲まない (飲めない) ⇒ 問 18 に っ て く だ さ い。

17. お酒を飲む日は1日あたり、どれくらいの量を飲みますか。清酒に換算し、あてはまる番号を1つ選んで○印をつけて下さい。

- | | |
|-----------------------|-----------------------|
| 1. 1合 (180mL) 未満 | 2. 1合以上 2合 (360mL) 未満 |
| 3. 2合以上 3合 (540mL) 未満 | 4. 3合以上 4合 (720mL) 未満 |
| 5. 4合以上 5合 (900mL) 未満 | 6. 5合 (900mL) 以上 |

清酒 1合 (180mL) は、次の量にほぼ相当します。
ビール中瓶 1本 (約 500mL)、焼酎 35度 (80mL)、
ウイスキーダブル 1杯 (60mL)、ワイン 2杯 (240

18. あなたは、これまでにたばこを吸ったことがありますか。あてはまる番号を1つ選んで○印をつけて下さい。

1. 合計 100 本以上、または 6 カ月以上吸っている (吸っていた)
2. 吸ったことはあるが合計 100 本未満で 6 カ月未満である。
3. まったく吸ったことがない ⇒ 問 20 に っ て く だ さ い。

19. 現在 (この 1 ヶ月間)、あなたはたばこを吸っていますか。あてはまる番号を1つ選んで○印を付けてください。

1. 毎日吸う
2. ときどき吸っている
3. 今は (この 1 ヶ月間) 吸っていない

◆これまでの妊娠・分娩歴について◆

20. 今回調査対象の娘さんの妊娠・出産でなにか問題があったかどうかを書いてください。

0. 問題のない妊娠・出産だった。

1. 問題のある出産であった。 →

どのような問題でしたか。【当てはまるもの全て選んで○して下さい】

1. 早産 (予定日より 3 週間以上はやい出産) ()
2. 低出生体重児 (2500g 未満) の出産 ()
4. 妊娠糖尿病 ()
5. 妊娠中毒症 (今の妊娠高血圧症候群) ()

6. 産後の大量出血での輸血 ()

7. その他 _____

21. 今回調査対象の娘さんの妊娠以外にも妊娠したことがありますか。

1. 今回調査対象の娘さんの妊娠以外にも妊娠したことがある。

2. 今回調査対象の娘さんの妊娠が唯一の妊娠だった。 問 26 に教えてください。

22. 流産したことはありますか (人工流産は含めません)。

0. なし

1. あり ⇒ 計何回ありますか。・ 回

23. 今回調査対象の娘さんの出産も含めて何回出産したことがありますか (双子の妊娠は2回、三つ子の妊娠は3回とします。流産は含めません)。 そのうち死産は何回ですか。

出産回数 回 うち、死産は 回

24. 今回調査対象の娘さんは初めてのお子さんですか。

0. 初めての子である。

1. 二人目以降の子である。

2. その他 _____

25. 今回調査対象の娘さん以外の妊娠・出産でなにか問題があったかどうかを書いてください。

0. 問題のない妊娠・出産だった。

1. 問題のある出産であった。 →

どのような問題でしたか。【当てはまるもの全て選んで○して下さい】

1. 早産 (予定日より3週間以上はやい出産) ()

2. 低出生体重児 (2500g未満) の出産 ()

4. 妊娠糖尿病 ()

5. 妊娠中毒症 (今の妊娠高血圧症候群) ()

6. 産後の大量出血での輸血 ()

7. 死産 ()