

201219008A

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

母子コホート研究による成育疾患等の 病態解明に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川玲子

平成 25 (2013) 年 3 月

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

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀川玲子

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I 総括研究報告

- 母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究 1
(独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 堀川玲子

II 分担研究報告

1. 母子コホート研究における児の成長成熟予後・代謝栄養調査の確立に
関する研究 13
国立成育医療研究センター内分泌代謝科 堀川玲子
2. 妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する母子健康手帳を用いた研究 18
国立成育医療研究センター代謝内分泌内科 荒田尚子
3. 母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究 28
国立成育医療研究センター周産期センター新生児科 伊藤裕司
4. 乳児の発達を睡眠—覚醒リズム、ロコモーション、視覚的共同注意からみる 43
国立成育医療研究センター神経内科 久保田雅也
5. SGA 児出生要因としての「臍帯付着」の検討 47
国立成育医療研究センター研究所成育疫学研究室 坂本なほ子
6. 乳幼児発達スケール (KIDS) の妥当性に関する研究 50
国立成育医療研究センターリハビリテーション科 橋本圭司
7. 新生児のエピゲノム多様性の解析 52
国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部 秦健一郎
8. 光トポグラフィ装置を用いた親子の分離・再統合時における大脳皮質血流変化と
オキシトシンとの関連に関する研究 56
国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部 藤原武男

9.	SGA の免疫学的機序に基づく病型分類とアレルギー疾患の発症に関わる胎内因子の 検索	61
	国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部	松本健治
10.	体外受精妊娠と妊娠高血圧症候群発症のリスクとの関連に関する研究	65
	国立成育医療研究センター周産期センター産科	渡辺典芳
11.	マウス肝臓における遺伝子発現と DNA メチル化の網羅的解析	71
	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野	小川佳宏
12.	周産期異常のコホート研究体制の確立	74
	富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科学	齊藤 滋
13.	周産期異常の統計解析	79
	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	田嶋 敦
14.	周産期異常のコホート研究体制の確立	81
	大阪府立母子保健総合医療センター研究所	柳原 格
15.	周産期異常症例の大規模検体収集体制の確立	85
	九州大学大学院生殖病態生理学	和氣徳夫
	聖マリアンナ医科大学医学部産科	田中 守
16.	神経芽腫スクリーニングの成果からみた本症の病態解明に関する研究	88
	広島大学自然科学研究支援開発センター／広島大学病院小児外科	檜山英三
Ⅲ	研究成果の刊行に関する一覧表	101
Ⅳ	研究成果の刊行物・別刷	115
Ⅴ	平成 24 年度研究者名簿	305

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 24 年度

I 総括研究報告書

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)

平成 24 年度 総括研究報告書

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

研究代表者 堀川玲子 (独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長

研究要旨 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推測されている。本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、出生児に占める低出生体重児の割合は、10%と高率である。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに前述のように成人期疾患や次世代への影響も懸念される。

本研究では、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(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を行い、胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかとすることを目的とした。また、検体をバンク化してゲノム・エピゲノム研究に供する体制を確立した。また、動物実験により胎仔期の栄養と肝での代謝の関連を解明した。今年度は、早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホート研究を進め、計測の他臍帯血採取を進めた。母体と児のアディポサイトカイン、ビタミンD、甲状腺機能等生化学因子と成長・代謝指標との関連を明らかにした。また、母体合併症の児への影響と、母本人の予後に及ぼす影響について検討した。さらに、神経学的検討では、睡眠リズムの確立と背景の差違による差がないかを検討した。また、運動評価方法を確立した。

神経芽細胞腫については、スクリーニングの有用性を示唆するデータを得た。

分担研究者

堀川玲子 国立成育医療研究センター
久保田雅也 国立成育医療研究センター
渡辺典芳 国立成育医療研究センター
荒田尚子 国立成育医療研究センター
伊藤裕司 国立成育医療研究センター
藤原武男 国立成育医療研究センター
橋本圭司 国立成育医療研究センター
松本健治 国立成育医療研究センター
坂本なほ子 国立成育医療研究センター
秦健一郎 国立成育医療研究センター
田中守 聖マリアンナ医科大学
田嶋敦 徳島大学
柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター
斉藤滋 富山大学
和気徳夫 九州大学
小川佳宏 東京医科歯科大学
檜山英三 広島大学

本研究は、母と子の両方を対象と両方を対象としたコホート研究により、児の成長成熟予後・代謝予後に関連する因子を胎生期から、また世代間の要素も含め明らかにすることである。

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推測されている(DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease, Gluckman ら)。近年、本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、超低出生体重児の救命率も上昇している。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝、神経運動発達やアレルギー疾患など、様々な異常を有する率が高い。さらに成人期疾患や次世代への影響も懸念される。また、母児間の愛着形成など、心理的要因も成長発達に影響を及ぼすとされている。これら、短期および長期の母児の転帰を明らかにすることは、小児の成長発達障害の成因解明、将来の胎児期からの健全な成育環境の確立のためにも必須である。

また、妊娠を起点とした女性のリプロダクショ

A 研究目的

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。

B 研究方法

1. 母子コホート研究

国立成育医療研究センターにおける母子コホート研究を、倫理委員会の承認を得て推進した。

1) 母子コホート研究

妊婦を対象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）を実施、リクルートを行った。

2) 早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

コホート内で、早産・SGA やハイリスク妊娠等の母と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を実施、リクルートを行った。

3) 妊婦とその母親の養育歴・生活習慣・疾病背景等に関する後方視的調査研究

妊婦とその母親の背景調査により胎生環境因子と児の予後のデータを収集、関連解析を実施した。

4) 環境（胎内・新生児期）による DNA メチル化とエピゲノム因子に関する基礎研究

出生時のエピゲノム異常を解析する基盤を整備し、特異症例のエピゲノム異常検出を行った。胎盤収集と保存の基盤を確立し、胎盤から mRNA 抽出を行った。また、実験動物を用いて肝臓におけるエピゲノム異常との関連性を解明した。

【成育母子コホート研究対象・目標症例数】

国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約 1600 例）に対し、平成 22 年度に倫理委員会申請を行い、コホート事務局の整備・リクルートとフォローアップ体制を確立、約 2 年間の計画でリクルートを行った。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。

【調査項目】

以下の調査を計画した。

児の追跡調査・・・出生時、生後 1, 3, 6, 9 ヶ月、1, 2, 3 歳時に実施。

成長代謝追跡調査【堀川・伊藤】:

身体所見、質問紙調査（栄養）、唾液中ステロイド・IGF-I、血中総蛋白、アルブミン、ヨード、25OHVD、葉酸、アミノ酸分析、脂質、アディオサイトカイン測定（臍帯血、1, 3 歳時）、生後 5 日目濾紙血甲状腺機能検査

神経生理学的調査【久保田】:

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

運動・認知発達調査【橋本】:

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS 乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PC やタッチパネル機による評価

精神発達調査【藤原】:

親子関係および子どもの行動調査

愛着チェックリスト（1, 2, 3 歳時）

M-CHAT（自閉症）（2 歳時）、CBCL（子どもの行動）（3 歳時）、PARS（自閉症）（3 歳時）

アレルギー調査【松本】

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的 IgE 抗体価測定）（1, 3 歳時）

母の追跡調査【渡辺、荒田、笠原】

妊娠中の状態、エコーによる胎児臓器発育、妊娠結果、1, 3 年後の計測と母・その母親の健康状態
質問紙調査。抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査。

長期追跡調査【統括：堀川】

登録例について、長期追跡調査体制の確立を図る。児は 3 歳以降 6 歳まで 1 年ごと、その後は 3 年ごとに成人（20～21 歳）まで、母は 3 年ごとの定期調査を設定。

2. 早産児における網羅的遺伝子解析：データベース作成 【秦、斉藤、和気、田中、柳原】

【対象症例】

- 1) 妊娠 37 週未満で分娩に至った症例
- 2) その他の異常を伴う周産期症例
- 3) 正常産例（対照群）

【対象予定人数】

- 1) 早産症例：年間 500 症例、本研究終了までに計 2,000 例以上。
- 2) 正常産例（対照群）年間 500 例、本研究終了までに計 2,000 例。
- 3) その他の症例
症例数の根拠

オッズ比 1.4、頻度 5%の関連多型を検出力 80%で同定するのに 1,000 例必要。

【データ収集】

母子の身体計測データ、既往歴、妊娠合併症、児の合併症と転帰

【解析対象遺伝子・ゲノム領域】

- 1) 約 100 万箇所の大規模なゲノム網羅的一塩基多型解析
- 2) 網羅的 DNA メチル化解析 (計約 2 万 6 千箇所の遺伝子プロモーター領域、インプリンティング遺伝子調節領域を中心とした DNA メチル化解析)
3. 神経芽細胞腫スクリーニング検査

母子コホートに関連する研究として、併せて神経芽腫スクリーニングについて、6 ヶ月スクリーニング休止後の動向の解析と 18 ヶ月スクリーニングの有効性の検証、新たな検査法としてタンデムマスをを用いた予後不良例特異的診断法の確立、を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、すべての研究は機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。コホート参加者には文書同意を得た。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

成育医療研究センターにおける倫理承認及び診療情報二次利用承認：

受付番号 417 課題名「成育母子コホート研究」(代表者 堀川玲子 平成 22 年 8 月 2 日承認)

受付番号 234 課題名 (代表者 秦健一郎)

受付番号 640 課題名「成育母子コホート」(利用責任者 堀川玲子 平成 22 年 12 月 22 日承認)

実験動物を用いる基礎研究は、東京医科歯科大学の動物実験に関する委員会の承認を受けており、実験動物飼育及び保管に関する基準に従って動物愛護上の観点より最小の苦痛と犠牲にとどめるよう配慮した。

神経芽腫のデータベースの後向き研究、疫学調査は、疫学研究の倫理指針、個人情報保護法に従い、学会、広島大学の研究審査委員会で承認を得ており、前向き研究は、受診例の代諾者に十分なインフォームドコンセントを行い、許諾のもとに施行した。

C 研究結果

母子コホート研究 (分担研究者：堀川玲子)

今年度は、糖代謝など骨外作用が注目されているビタミン D について、母児の血中 VD を胎児成長・代謝因子との関連を検討した。

対象の母体年齢は平均 35.8 歳 (24~46 歳)、経産：初産は 273 : 221 であり、児の在胎週数は中央値 39 週 0 日 (23 週 6 日~41 週 5 日)、出生体重中央値は 2964g (596~4332g)、出生身長中央値 49cm (31~56cm)、児の男女比 257 : 237 であった。

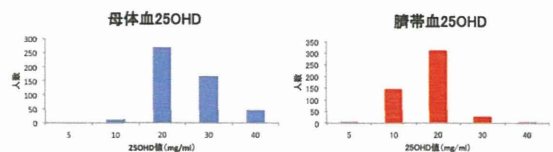
妊娠中期母体血の 25OHD 中央値は 18.9mg/ml (8.3~39.8) で、そのうち 20mg/dl 未満の症例が 275 例と半数以上を占めていた。また、臍帯血の 25OHD 中央値は全体で 11.8mg/ml (3.5~35.3)、満期産では低値を示し、母体血と臍帯血の 25OHD は、正の相関を認めた ($r=0.41$, $p<0.001$)。

また、妊娠中の体重増加量と児の出生体重は正の相関を認めた ($n=256$, $r=0.23$, $p=0.0002$)。一方、母体血および臍帯血 25OHD と出生体重との相関は認めず、それぞれの 25OHD 中央値は SGA と AGA 間で差を認めなかった (母体血 SGA:20.35mg/dl、AGA:18.9mg/dl、臍帯血 SGA:10.3mg/dl、AGA:11.9mg/dl)。

臍帯血 25OHD と IGF-I は弱い正の相関を認めたが ($r=0.10$, $P=0.0261$)、レプチン、コレステロール、インスリンには有意な相関は認めなかった。

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)



母体血25OHD < 20ng/ml: 275例

臍帯血25OHD < 20ng/ml: 465例

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

(分担研究者：久保田雅也)

出生後 1 年の発達に関わる神経機構を解明するため睡眠覚醒リズム、ロコモーション、視覚的共同注意の獲得の観察を行った。生後 9-12 か月で 24 時間睡眠周期が強化され、はいはいは 9-12 か月ではほぼ全例が完成し、交互凝視は 9,12 か月ともに全例通過、

後方指さし理解は9か月で約半数、12か月ではほぼ全例が通過した。ロコモーションの発達による運動の自由度増加、昼間の覚醒時間の増加が身体の遠隔への空間的拡張をもたらし視覚的共同注意も遠隔化（三項関係）がなされ発達していくと考えられた。これらはヒトの知性の基礎である「**遠隔対象性の獲得**」を示し、発達における認知と身体性の関連の重要性を示唆している。

母子コホート研究 (分担研究者 渡辺典芳)

周産期医療における臨床研究においては、妊娠・分娩期の疾患・介入は暴露であり、短期的な転帰としては分娩時の母児転帰である。しかし、長期的な疾患・介入の改善に関しては長期的なコホート研究の継続が必要である。今年度は、合併症として「C9欠損症合併妊娠」の報告、介入の検討としては「妊娠中の自己血輸血の検討」「超低出生体重児の帝王切開術におけるニトログリセリンの使用について」の報告を行った。

妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する母子健康手帳を用いた研究 (分担研究者 荒田尚子)
成育医療研究センターで妊娠・分娩管理されている女性の母親を対象に、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、体格指標 (BMI) 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した。妊娠中の尿糖陽性は糖尿病罹病と強く関連し、年齢、体格など調整後のオッズ比は約1.3倍と高値であった。妊娠中の血圧高値や妊娠高血圧症候群合併の長期予後としての高血圧罹病との関連は消失した。妊娠中の指標と長期予後としての心疾患や脳血管障害罹病については未だ症例数が少なく明らかにできなかった。

母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究 (分担研究者 伊藤裕司)

児の1ヶ月までのデータを元に試験的データベースを作成した。構成は、母子コホート群分けリスト、電子診療録上の1ヶ月健診データ、日齢5で施行している濾紙血によるTSH、free T4測定値データに、周産期センターでの成育新生児データベースを統合して、総合データベースとした。このデータベースを用いて、1) 基本的統計指標の解析、2) SGA群と

非SGA群との比較解析、3) 日齢5でのTSH、free T4測定値の解析を行った。尚、今回は、SGAをlight-for-date baby (出生体重が10パーセンタイル未満の児)と定義して解析を行った。

1) 基本的統計指標の解析: 母の年齢は平均 36 ± 4 歳で、初産婦が53%であった。分娩方法は、正常経膈分娩が60%、吸引分娩が12%、帝王切開が28%であった。出生児は、在胎週数 38 ± 2 週、出生体重 2920 ± 464 g、出生時身長 48.5 ± 2.7 cmで、男:女は51:49であった。

2) SGA群と非SGA群との比較解析: 母子背景データとして、母年齢、初産か経産か、出生した児の性別を因子として、これらの因子がSGAかそうでないかに関連性があるかどうかを検討した。単変量解析では、母の年齢 (OR: 0.937)、母が初産 (OR: 2.12)、出生した児が女兒 (OR: 2.222)が、SGAであることに有意な関連性を認めた。在胎週数を調整して、これらの3因子による多変量解析では、SGAであることに有意な関連性を示したのは、母が初産 (OR: 2.05)、出生した児が女兒 (OR: 2.377)であった。

SGA群と非SGA群での出生時から1ヶ月健診までの体重、身長の増加量は、両群間に有意差は認められなかった。出生時から1ヶ月健診までのKaup指数の増加量は、SGA群で有意に高値であった。 $(2.69 \pm 1.88$ vs. 1.93 ± 1.67 , $p: 0.013)$ であった。

3) 日齢5でのTSH、free T4測定値の解析: 日齢5に濾紙血で測定した児のfree T4値は、出生体重、出生時身長、在胎週数と有意な正の相関($p < 0.0001$)を認めた。TSH値は、在胎週数と有意な負の相関($p = 0.0142$)を認めた。分娩様式との関係では、日齢5の児のTSH値は、帝王切開児が経膈自然分娩児に比して、有意に高値を示した $(1.61 \pm 1.07$ vs. $1.36 \pm 0.96 \mu\text{g/ml}$, $p = 0.039)$ 。

子どもの健康と発達に関連する養育者の心理社会的要因に関する研究 (分担研究者 藤原武男)

被験者の身体拘束性が低く自然な姿勢・環境下で脳血流を測定できる光トポグラフィ装置を用い、子どもがその場にいらない状況 (分離) から、子どもを抱っこした自然な親子のかかわりのある状況 (再統合) での親の脳皮質血流変化と、親の養育行動と密接な関係にある唾液中オキシトシン濃度との関連を調べる目的で、実験手順を確立するため、光トポグラフィ装置を使用している文献を参考にして調査手順を考案した。

文献検索はPubMedを用い、3つの文献を抽出した (Minagawa-Kawai, 2009 ; Nagamitsu, 2010 ; Nagamitsu, 2012)。これらの研究では、NIRS測定時の刺激を15~30秒間、刺激を与えてから次の刺激までの休息は1分間としていた。また繰り返し測定を行うと次第に脳血流変化が減少するため4回以上は繰り返さないこと、乳児後期は母子分離ができないために検査が行えない脱落例が生じること、表情によりアーチファクトが生じることなどが分かった。光トポグラフィ装置を用いた検査は外の音が聞こえない部屋で行い、児は人見知りが始まる前の発達段階(生後6か月以下)が望ましく、再統合の時間は30秒、再分離は2分とし、検査は3回以上繰り返さないことを踏まえ、実験手順を作成した。

小児応用基本動作スケールの信頼性と妥当性に関する研究 (分担研究者 橋本圭司)

2011年3月から4月の2か月間に、国立成育医療研究センターリハビリテーション科へ依頼のあった入院患者49名(男児29名、女児20名。年齢1~15.17歳)を対象にABMS-C Tを2名の検者が評価し、WeeFIMも併せて評価した。ABMS-C Tの各項目とWeeFIM運動項、認知項目との相関については、Speamanの順位相関係数を用い、内的整合性の検証にはCronbachの α を、検者間信頼性の検討には κ 値を、それぞれ用いた。

R値=0.753~0.878 (P値=0.0001)でABMS-C Tは、WeeFIM運動スコア、認知スコアと、それぞれ高い相関関係を示した(表1)。ABMS-C Tの各5項目はCronbach α 値=0.970と極めて高い内的整合性を認め、検者間信頼性も κ 値=0.854~0.925とほぼ完ぺきな値を認めた。

SGAの免疫学的機序に基づく病型分類と、アレルギー疾患の発症に関わる胎内因子の検索 (分担研究者 松本健治)

①SGAの発症要因を解明するために網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、母胎面側の遺伝子発現profileではSGA症例は特異な遺伝子発現パターンを示さなかったが、胎児面側の組織における遺伝子発現profileはSGAとAGAで大きく異なり、その上SGA症例は3つの群に分かれる事が明らかとなった。

②子宮内環境が子宮内感作や乳幼児期早期のアレル

ギー疾患発症に与える影響については、対象児がまだアレルギー疾患の好発年齢に達していない事から、解析を行っていない。

長期コホート研究における疫学調査の継続性と情報提供の在り方についての検討

(分担研究者 坂本なほ子)

成育母子コホート参加者台帳よりA群(SGA児)158名、B群(コントロール)464名を抽出し解析対象とした。使用した変数は、妊娠期体重増加量、非妊娠時BMI、喫煙、予定帝王切開、緊急帝王切開、GDM、PIH、在胎週数37週未満、性別、胎盤重量、臍帯付着である。これらについて、ロジスティック回帰分析を行った。有意差がみられる変数は両モデルにおいて同じであり、それぞれのオッズ比は、妊娠期体重増加量1.11(95%CI 1.02-1.20)、非妊娠時BMI1.23(95%CI 1.08-1.39)、予定帝王切開0.30(95%CI 0.17-0.55)、PIH0.03(95%CI 0.00-0.18)であった。

表 各変数の基本的統計

	SGA群 n=158		コントロール群 n=464	
	n	%	n	%
喫煙	157	100	464	100
なし	151	96.2	464	100
あり	6	3.8	0	0
予定帝王切開	158	100	464	100
なし	108	68.4	396	85.3
あり	50	31.6	68	14.7
緊急帝王切開	158	100	464	100
なし	110	69.6	433	93.3
あり	48	30.4	31	6.7
GDM	158	100	464	100
なし	150	94.9	451	97.2
あり	8	5.1	13	2.8
PIH	158	100	464	100
なし	141	89.2	461	99.4
あり	17	10.8	3	0.6
在胎週数	158	100	464	100
37週未満	86	54.4	0	0
37週以上	72	45.6	464	100
性別	156	100	463	100
男児	73	46.8	248	53.6
女児	83	53.2	215	46.4

臍帯付着	157	100	457	100
中 / 側	124	79.0	420	91.9
辺縁 / 卵膜	33	21.0	37	8.1

新生児のエピゲノム多様性の解析

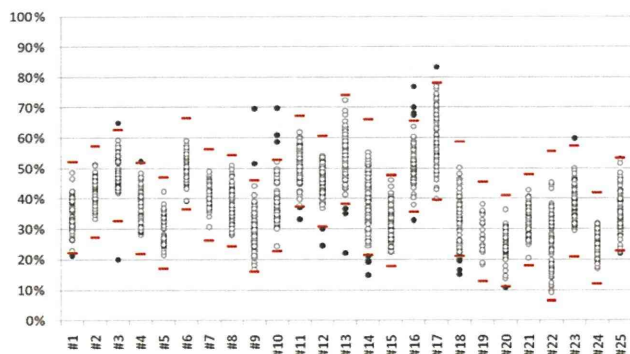
(分担研究者 秦健一郎)

エピジェネティックな遺伝子発現制御は、ヒトの発生と生存に必須の機構である。その代表例であるDNAメチル化によるエピジェネティックな遺伝子発現制御は、環境によって変化し、細胞分裂を経て安定に長期にわたり遺残する。このような現象は、胎内環境が胎児や出生児に長期にわたり与える影響を説明するモデルとなり得る。本研究では、出生児のエピゲノム異常を解析する基盤を整備し、特異症例のエピゲノム異常検出を試みた。

初年度 (H22年度) は、主に検体収集体制の構築を行った。研究協力機関で、我々の倫理申請を基に、本研究を行うための倫理申請を行った。高品質の血液検体および胎盤組織を、安全かつ効率的に、研究協力機関から収集する体制を整えた。検体数の増加に伴い、血液サンプルからのゲノムDNA回収は、自動化ロボットを利用し、自動化ロボットを利用する際の検体量、検体の状態 (抗凝固剤、凍結の影響)、DNA濃度、その後の解析実験への影響を検証した。

次年度 (H23年度) は、正常例 (特に合併症を認めない正期産の臍帯血) を中心に、網羅的なDNAメチル化解析を試験的に行った。特に、ヒトで特殊なDNAメチル化制御を受けている約30領域を、定量的に解析する系を立ち上げた。

最終年度は、これらの解析系を用い、胎盤機能異常が疑われる症例の解析を行った。のべ44か所で、我々の取得した正常範囲から外れたDNAメチル化状態 (異常DNAメチル化状態) が同定された。



● (黒丸) が、DNAメチル化異常症例を示す。
27症例、のべ44領域に、未知のDNAメチル化異常を検出。

周産期異常のコホート研究体制の確立

(分担研究者 齋藤滋)

周産期の疾患は、多彩な病因病態を背景に持ち、疫学的な研究体制による要因の分析と対策の構築は、今後の周産期医療の発展に必要不可欠である。本研究班では、前向きコホート研究デザインにより、妊産婦の細菌性膣症・頸管炎等の「感染性要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊治療等の「医原性要因」、そして「遺伝的要因」について全国規模の調査を行ってデータベースを構築し、前方視的に周産期における疾患 (早産や低出生体重児等) のリスク因子を抽出した後に、これらの予知・予防対策の立案を最終目的とする。

初年度は、主に検体収集体制の構築を行った。研究協力機関7箇所、すでに本研究を行うための倫理申請承認を終了し、検体の収集が開始されている。また、研究告知の為のパフレット等を作成した。本年度はこれらの体制により検体収集を行い、合計200症例を収集した。

周産期異常症例の大規模検体収集体制の確立

(分担研究者 和氣徳夫)

(分担研究者 田中守)

周産期の異常の多くは、複数の環境要因や遺伝的要因の関与する多因子疾患であり、コホート研究で得られるような詳細で正確な臨床経過情報に基づく大規模疫学調査が、解析に有効である。その一方で、多因子疾患で同定される関連因子の多くは寄与率が低く、関連解析で十分な検出力を期待するには、多数 (多くは千例規模) の疾患集団の解析が必要とされる場合が多いため、コホート研究では十分な症例を得られない場合が多い。そこで本研究計画では、症例対照研究の体制を基軸に、多数かつ多彩な症例を収集する。検体収集に当たっては、正確な臨床情報と共に、将来の遺伝子解析に供する事が可能な倫理的手続きを踏み、様々な疫学解析手法に供する事の出来るよう対応する。このような大規模検体収集体制を確立し、未知の病因病態の解明に資するリソースを整備する事を目的とする。

初年度は、特に遺伝子解析に対する倫理申請に十分な準備を行った後、検体収集体制の構築を行ない、倫理申請承認後の2010年11月より、実際に周産期の異常症例の回収を開始した。本年度は、合計約330症例 (正常対照群150例、妊娠糖尿病80症例、早産

50 症例、胎児発育不全 50 症例) を収集した。

周産期異常の統計解析

(分担研究者 田嶋敦)

周産期異常を伴う疾患の多くは、その発症に複数の環境要因や遺伝的要因が関わる多因子性を示すことから、その病因病態解明には、詳細で正確な臨床経過情報と、多数の遺伝情報とを同時分析することが可能であるゲノム網羅的アプローチが有効であると考えられる。周産期関連疾患の症例対照研究体制の構築のために、本分担課題では、統計学的観点からの検体収集サポート、ならびに遺伝疫学的解析に必要な統計学的基盤整備を目的としている。本年度は、ゲノム全域 SNP データに基づく症例対照関連分析を行うことにより、周産期疾患のひとつである不育症の遺伝的リスクに関して考察した。

SNP、サンプルに対する品質管理基準をそれぞれ設定し、基準を満たした症例対照サンプル (不育症 78 例、対照 80 例) につき、648,009 SNPs (リスクアレル頻度 5%以上の常染色体および X 染色体 SNPs) の疾患関連を統計学的に評価した。

コクラン・アーミテージ傾向性検定 P 値が 10^{-6} を下回る SNP を認めたものの (最小 P 値 = 4.56×10^{-7})、Bonferroni 補正有意水準値 ($0.05/648,009 = 7.72 \times 10^{-8}$) を満たす SNP は観察されず、遺伝的効果の大きな不育症関連 common SNP が存在する可能性は低いことが明らかになった。

胎児炎症反応症候群の解析

(分担研究者 柳原格)

これまで *Ureaplasma* spp. のリポ蛋白質 (MBA) および合成したリポペプチド (UPM-1) が自然免疫系 (TLR) を介して NF- κ B のシグナルカスケードを活性化し、炎症反応を惹起することを明らかにした。本年は、臨床で実際に用いられているプロゲステロンが、TLR2 を介し UPM-1 による NF- κ B の活性化を抑制するの否かを *in vitro* で検討し、その有効性を見出した。

また、日本人習慣流産患者に多く認められるアネキシン A5 遺伝子の SNP5 の G マイナーアレルは習慣流産のリスクファクターであったが、これまでのところ G/G 患者では抗凝固療法に対する反応性は良かった。本遺伝子多型は、抗凝固療法が必要な症例を個別化できる可能性を示唆した。

マウス新生仔期の肝臓における脂肪合成のエピゲノム制御

(分担研究者 小川佳宏)

胎生期のみならず個体の成長が著しい新生児期も全身臓器の可塑性が高い時期であり、新生児期の栄養環境が成人期の肥満や生活習慣病の疾患感受性に影響を与える可能性がある。本研究は、従来知見のなかった新生児期の肝臓における *de novo* 脂肪合成のエピジェネティクス制御の分子機構の解明を目指す新しい試みである。本研究では、出生後の栄養環境変化に応じて変化する肝臓脂肪合成の分子機構に着目し、肝臓の中性脂肪合成の律速酵素 Glycerol-3-Phosphate Acyltransferase 1 (GPAT1; *Gpam*) 遺伝子の DNA メチル化制御の可能性を検討した。マウス肝臓の *Gpam* のプロモーター領域は、成獣と比較して新生仔で DNA メチル化が高く、遺伝子発現と逆相関した。成獣の肝細胞 (初代培養) において、*Gpam* プロモーターを DNA メチル化することにより転写因子 SREBP-1c のプロモーターへのリクルートと GPAT1 の遺伝子発現が減少し、中性脂肪合成が低下した。また、*Gpam* は DNA メチル化酵素 Dnmt3b により DNA メチル化された。さらに、胎仔期～新生仔期における母獣の過栄養の環境が新生仔の *Gpam* プロモーターの DNA メチル化を減少させた。以上より、肝臓の中性脂肪合成の律速酵素 GPAT1 は新生仔期に DNA メチル化によるエピジェネティックな制御を受けることが明らかとなった。さらに、本研究により、DNA メチル化の網羅的解析法である MIAMI 法 (Oncogene 25: 3059-3064, 2006) の導入を完了し、胎仔期～新生仔期～成獣期のマウスの肝臓における DNA メチル化状態の網羅的な解析を開始している。

神経芽腫スクリーニングの成果からみた本症の病態解明に関する研究

(分担研究者 檜山英三)

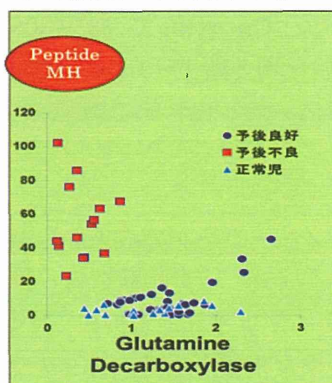
平成 15 年に休止された生後 6 ヶ月児を対象とした神経芽腫検査事業が、その休止の条件として①本症の罹患と死亡の正確な把握、②マススクリーニングの実施時期変更等、新たな検査方法の検討・評価、③本症による死亡の減少を目指した臨床診断と治療成績向上のための研究の推進と実施体制の確立、の三点について対応することが課せられている。そのことを受け、本分担研究では、母子コホート研究として、本症の発症機序を明らかにするとともに、死亡率に結びつく予後不良な神経芽腫の新たな早期発見法と有効な対応策について検討を継続した。

神経芽腫検査事業の休止後のコホート解析を2011年まで継続した結果、検査事業休止後1才未満症例の発症率は速やかに減少したのに対し、2歳以降の症例が有意に増加していた。

18ヶ月でのスクリーニング検査を施行している大阪、京都、札幌でのデータを集計すると、受診例が約20万に達し、約7000人に1例の発見で、その発見率で、明らかな過剰診断症例はなく、全例生存であった。

過剰診療の観点から、発見された腫瘍の特性を判定する方法として、血清の予後不良例に特異的に上昇するペプチドMHを見出し、一方、神経芽腫細胞の培養上清プロテオーム解析で得た Glutamate decarboxylase 活性が予後不良群の血清で有意に低値であった。そこでこの両者を合わせて測定すると、予後不良例の層別に極めて有効性が高い結果が得られた。さらに、血清中DNAを用いたMYCN増幅や染色体1p、11q欠失の診断法を組み合わせることで、発見された神経芽腫の悪性度診断の侵襲的判定がある程度可能となった。

また、多発神経芽腫症例の全エクソン解析から、11番染色体に位置する遺伝子に共通したミスセンス変異を発見し、本腫瘍の易罹患性に関与した変異と考えられ、この遺伝子機能の解析から病態解明に極めて有用な知見を得ており、ゲノムスクリーニングへと展開する可能性が示唆された。



図：正常児および診断時血清中の Peptide MH および Glutamine Decarboxylase 値と生物学的特性

D 考察

早産・低出生体重児、およびハイリスク妊娠児を対象とし、幅広くペアドコントロールをとって健常

児も含めた母子コホート研究を、国立成育医療研究センターにて開始し、継続してリクルートを行ってきた。母子の血液・尿・唾液検査、臍帯血・胎盤採取とそのバンク化を行い、質問紙や身体検査のデータと生化学データ、ゲノム・エピゲノム解析を総合した研究の基盤整備を行い、推進した。

これまでに収集したデータより、低出生体重児にエピゲノム異常を認める症例を見いだした他、胎児成長と母体体格の関連、成長因子やアディポサイトカインとの関連、父母の心理要因との関連を見いだした。児の神経学的発達予後と子宮内発育状態についても検討が進められている。また、生後早期の成長と甲状腺ホルモンの関連や、母体のヨード曝露の母児への影響にも preliminary なデータを得た。これらのデータの中には、健全な妊娠と出産、児の成長発達障害の予防につながるものがあると考えられる。

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から、胎内環境改善対策は重要である。

今回の研究では、成人期になるより以前、生後早期から低出生体重の影響も見られると考えられ、さらに詳細な調査が必要と考える。

E 結論

大規模母子コホート研究を、倫理委員会の承認を得て推進した。基礎研究の基盤整備、先行研究に引き続いた研究の進展も見られ、連携が確立した。本研究により、小児生活習慣病や成長・成熟の異常(低身長症や思春期早発など)の、疾患形成メカニズムの解明が進むことが期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

別紙

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 24 年度

Ⅱ 分担研究報告書

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)

平成 24 年度分担研究報告書

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

分担研究課題：母子コホート研究における児の成長成熟予後・代謝栄養調査の確立に関する研究

研究代表者 堀川玲子 (独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長

研究要旨 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推測されている。本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、出生児に占める低出生体重児の割合は、10%と高率である。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに前述のように成人期疾患や次世代への影響も懸念される。

本研究では、国立成育医療研究センターにおいて、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(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を行い、胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかとすることを目的とした。

今年度は、早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホート研究を進め、計測の他臍帯血採取を進めた。また、近年骨外作用が注目されているVDについて、494組の母子を対象として妊娠母体および臍帯血中ビタミンDを測定し、母体VDが半数例において推奨値未満であり、母体血VDは臍帯血VDと正の相関を示すことを認めた。VDと胎児成長、臍帯血の成長因子・代謝因子との相関は認めなかった。

研究協力者

山本晶子 国立成育医療研究センター
内木康博 国立成育医療研究センター
西垣五月 国立成育医療研究センター
宮下健悟 国立成育医療研究センター
水野裕介 国立成育医療研究センター

えるという報告もあるが、本邦で胎児成長とビタミンDの関連を検討したデータはまだない。

そこで今年度本研究では、母子コホート研究のリクルートを進め、基本データをまとめると共に、本邦における妊婦と胎児のビタミンD充足状況と、ビタミンDが胎児成長に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

A 研究目的

本研究の目的は、早産・低出生体重児(SGA)の病因と予後を明らかにすることである。このため、国立成育医療研究センターにおいて、早産・SGA児とその母の両方を対象としたケースコホート研究とそのコントロールとしての健常児コホート研究を行い、SGA や母体ハイリスク妊娠児の成長成熟予後・代謝予後に関連する因子を胎生期から、また世代間の要素も含め明らかにする。

近年ビタミンD(VD)の糖代謝等、骨以外に対する作用が注目されている。成人病胎児起源説にもビタミンDが関与している可能性が示唆されている。また、妊娠中の母体におけるビタミンD欠乏症が胎児期もしくは新生児期の身体精神発育に影響を与

B 研究方法

1. 母子コホート研究及び早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

妊婦を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(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を実施している。

【対象と方法】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦(年間約1600例)に対し、平成22年度より3年間の計画でリクルートを行った。

2. 母子の血中 VD と代謝因子、成長との関連

【対象】2010年12月～2012年4月までに当院母子コホートに参加し、妊娠中期（妊娠16週～27週）母体血及び臍帯血データがともに確認できた494組の母子を対象とした。

【方法】

身体計測、血中ビタミンD、IGF-I、レプチン、コレステロールなど生化学所見との関連を母子間、及び児において前方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

C 研究結果

1. 母子コホート研究及び早産・SGA母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

2010年12月より2012年10月31日までに3346名のリクルートを行い、1861名からコホート参加の文書同意を得た（リクルート率55.6%）。このリクルート率は、初年度からほぼ一定の割合であった。このうち1367名が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を1224名から得た（再同意率89.4%）。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。1ヶ月時のフォロー率は89.6%、1ヶ月時に質問紙を回収し、健診に参加した参加者の1歳におけるフォローアップ率は91%であった。

2. 母子の血中 VD と代謝因子、成長との関連

対象の母体年齢は平均35.8歳（24～46歳）、経産：初産は273：221であり、児の在胎週数は中央値39週0日（23週6日～41週5日）、出生体重中央値は2964g（596～4332g）、出生身長中央値49cm（31～56cm）、児の男女比257：237であった。

妊娠中期母体血の25OHD中央値は18.9mg/ml（8.3～39.8）で、そのうち20mg/dl未満の症例が275例と半数以上を占めていた。また、臍帯血の25OHD中央値は全体で11.8mg/ml（3.5～35.3）、

満期産では低値を示し、母体血と臍帯血の25OHDは、正の相関を認めた（ $r=0.41$ 、 $p<0.001$ ）。

また、妊娠中の体重増加量と児の出生体重は正の相関を認めた（ $n=256$ 、 $r=0.23$ 、 $p=0.0002$ ）。一方、母体血および臍帯血25OHDと出生体重との相関は認めず、それぞれの25OHD中央値はSGAとAGA間で差を認めなかった（母体血SGA:20.35mg/dl、AGA:18.9mg/dl、臍帯血SGA:10.3mg/dl、AGA:11.9mg/dl）。

臍帯血25OHDとIGF-Iは弱い正の相関を認めたが（ $r=0.10$ 、 $P=0.0261$ ）、レプチン、コレステロール、インスリンには有意な相関は認めなかった。

D 考察

本研究では、母児を対象とし、早産・SGA児を核として、そのペアドコントロールと、母体ハイリスク妊娠児に対するコホート研究を開始し、リクルートを進めてきた。全出生に対する研究参加率は約56%、追跡率は出産後の段階で90%である。

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う2型糖尿病の増加も重要な問題である。

近年ビタミンD（VD）が膵内分泌機能、すなわち糖代謝に影響することが示され、骨以外に対する作用が注目されている。成人期の糖尿病発症とVDの関連を示す報告も散見される。さらに、成人病胎児起源説にもビタミンDが関与している可能性が示唆されている。また、妊娠中の母体におけるビタミンD欠乏症が胎児期もしくは新生児期の身体精神発育に影響を与えるという報告もあるが、本邦で胎児成長とビタミンDの関連を検討したデータはまだない。

今回の我々の研究では、本邦の妊婦及び臍帯血中25OHDは、一般の推奨値より低値であった。VDとIGF-Iは有意な正の相関を示し、IGF-Iと出生体重は正の相関を示したが、VDと出生体重は有意な相関を示さず、VDが胎児成長、IGF-I以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。今後児の生後成長や代謝系への関与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との関連についても検討していく予定である。

E 結論

早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。

本邦の妊婦及び臍帯血中 25OHD は、一般の推奨値より低値であった。VD と IGF-I は有意な正の相関を示し、IGF-I と出生体重は正の相関を示したが、VD と出生体重は有意な相関を示さず、VD が胎児成長、IGF-I 以外の代謝因子に及ぼす有意な影響は確認できなかった。今後児の生後成長や代謝系への関与をフォローしていくとともに、母体の糖代謝との関連についても検討していく予定である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

【原著論文・総説】

1. 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 宮下健悟, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 ビタミンD欠乏症12例の検討 ホルモンと臨床59 特集小児内分泌学の進歩2011 291-294, 2012
2. 島田由紀子, 堀川玲子, 有阪治 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討 ホルモンと臨床58 特集小児内分泌学の進歩2010 1107-1110, 2012
3. Horikawa R. [Endocrine disease: progress in diagnosis and treatment. Topics: I. Progress in diagnosis; 5. Gonad: clinical approach to disorder of sex development (DSD)]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 101(4):965-74. : 2012 Japanese
4. Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, Chihara K, Tanaka T, Hizuka N, Teramoto A, Tatsumi KI, Tachibana K, Katsumata N, Horikawa R. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. Endocr J. 59(9):771-80. :2012
5. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan. Pediatr Int. 54(2):177-81: 2012
6. 堀川玲子 小児思春期発症摂食障害の現状と予後 最新医学 67(9):2032-2039(2012)
7. 堀川玲子: 思春期早発症 内分泌代謝専門医ガイドブック (成瀬光栄・平田結喜緒・島津章編集) 診断と治療社 (2012. 11; pp. 271-273)
8. 堀川玲子: やせに関連する疾患 鑑別すべき疾患 小児科学レクチャー 介入すべきポイントがわかる小児の肥満とやせ Q&A (杉原茂孝編集) 総合医学社 (2012. 9 pp. 1039-1047)

【学会発表】

1. SGA 性低身長症の成長ホルモン治療 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋、2012 年 4 月 19 日)
2. 幼児期代謝指標と母体因子との関連 西垣五月, 野田雅裕, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋、2012 年 4 月 19 日)
3. 血中 IGF-I と各種因子との相関 宮下健悟, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第 85 回日本内分泌学会学術総会(名古屋、2012 年 4 月 19 日)
4. エコチル調査と小児内分泌・代謝疾患 堀川玲子 第 115 回日本小児科学会学術集会(福岡、2012 年 4 月 21 日)
5. 成育コホートによる母体と 5 歳児の代謝マーカーとの相関の検討 内木康博, 野田雅裕, 水野裕介, 西垣五月, 宮下健悟, 山本晶子, 荒田尚子, 堀川玲子 第 115 回日本小児科学会学術集会(福岡、2012 年 4 月 21 日)
6. 小児期から成人期を通して使用可能な Insulin-like growth factor-I(IGF-I)の基準値の設定 磯島豪, 島津章, 横谷進, 田中敏章, 立花克彦, 勝又規行, 堀川玲子 第 46 回日本小児内分泌学会(大阪, 2012 年 9 月 27 日)
7. 周産期母体因子と出生児代謝指標の関連 西垣五月, 水野裕介, 山本晶子, 宮下健悟, 内木康博, 荒田尚子, 堀川玲子 第 46 回日本小児内分泌学会(大阪, 2012 年 9 月 29 日)
8. SGA 性低身長症に対する成長ホルモン投与における Δ 身長 SDS と Δ IGF-I SDS の相関 堀川

玲子, 田中敏章, 横谷進, 清野佳紀, 小川憲久,
清見文明, Anne-Marie Kappelgaard 第46回日
本小児内分泌学会(大阪, 2012年9月29日)

9. 日本人における成長ホルモン治療(GH)データ
ベース NordiPAD データからの中間報告 脂質
代謝に対する影響 田島敏広, 安達昌功, 大藪
恵一, 田中敏章, 長谷川奉延, 堀川玲子, 横谷
進 第46回日本小児内分泌学会(大阪, 2012
年9月29日)
10. 本邦妊婦のビタミンD充足状況と胎児発育の
前方視的検討 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介,
宮下健悟, 内木康博, 堀川玲子 第46回日本小
児内分泌学会(大阪, 2012年9月29日)
11. 妊娠時母体が甲状腺機能異常を指摘された児
の6歳時の予後 内木康博, 宮下健悟, 山本晶
子, 西垣五月, 水野裕介, 伊藤裕司, 中村知夫,
荒田尚子, 堀川玲子 第46回日本小児内分泌学
会(大阪, 2012年9月29日)
12. 健常児と低出生体重児における臍帯血および1
歳児血中 IGF-I と成長 堀川玲子, 水野裕介,
西垣五月, 宮下健悟, 山本晶子, 内木康博, 荒
田尚子, 渡邊典芳, 伊藤裕司 第46回日本小児
内分泌学会(大阪, 2012年9月29日)
13. Association of fetal IGF-I, leptin, and
adiponectin with fetal and early postnatal
growth in NCCHD cohort study. Miyashita K,
Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto
A, Naiki Y, Horikawa R., 52th ESPE meeting
(Leipzig, Germany, Set 20, 2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

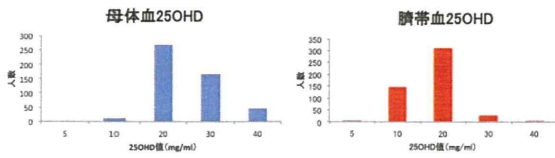
なし。

3. その他

なし。

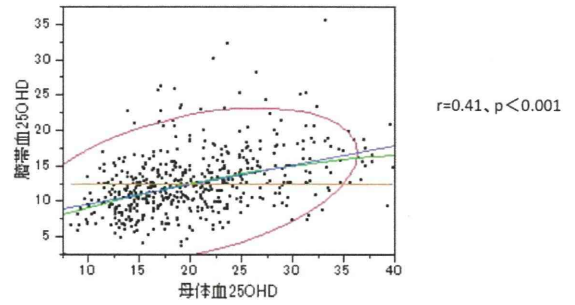
母体血25OHDと臍帯血25OHD

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)



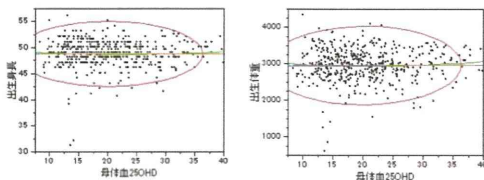
母体血25OHD < 20ng/ml: 275例 臍帯血25OHD < 20ng/ml: 465例

母体血25OHDと臍帯血25OHDの関係



母体血及び臍帯血25OHDでは半数以上が20ng/ml未満。
 母体血25OHDと臍帯血25OHDは正の相関を認める。

母体血25OHDと出生体重・出生身長の関係

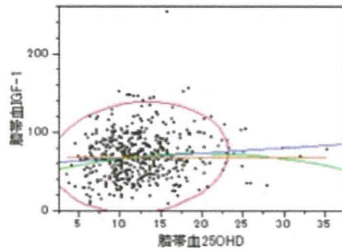


出生身長: $r=0.0004, p=0.993$
 出生体重: $r=0.02, p=0.735$

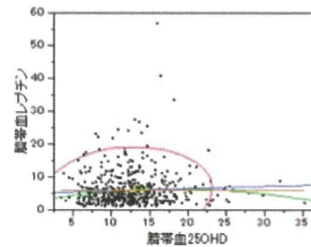
SGA・AGA・LGAにおける母体血・臍帯血25OHDの比較

	SGA	AGA	LGA
人数 (人)	26	467	1
母体血25OHD (ng/ml)	20.35	18.9	12.8
臍帯血25OHD (ng/ml)	10.3	11.9	6.6

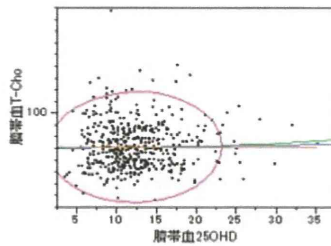
臍帯血25OHDとIGF-1、レプチン、T-Chol、インスリンの関係



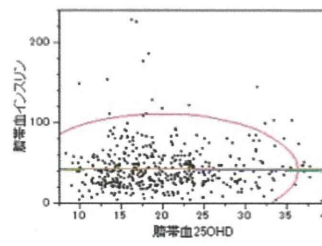
$r=0.10, p=0.026$



$r=-0.06, p=0.221$



$r=0.02, p=0.646$



$r=-0.01, p=0.755$