

201219011A・B

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)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常
発生要因の分析とその対応に関する研究

(H22～24－次世代－指定－011)

総合研究報告書

ならびに

平成24年度 研究報告書

研究代表者 平 原 史 樹

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)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常
発生要因の分析とその対応に関する研究
(H22～24-次世代—指定—011)

総合研究報告書
ならびに
平成24年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

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)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常
発生要因の分析とその対応に関する研究
(H22～24-次世代—指定—011)

研究代表者 平原史樹

横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学
(産婦人科学) 教授

総合研究報告書

2013年3月

研究代表者 平原史樹

横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター長

日本産婦人科医会常務理事

横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学
(産婦人科学) 教授

分担研究者

平原史樹	横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学 (産婦人科学) 教授 横浜市大国際先天異常モニタリングセンター長, 日本産婦人科医会理事
黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科科长、
中川秀昭	金沢医科大学公衆衛生学教授
夏目長門	愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター教授
平岡真実	女子栄養大学医化学研究室助教
藤森敬也	福島県立医科大学産科婦人科学教授
水嶋春朔	横浜市立大学大学院システム予防医学教授
森田智視	横浜市立大学医学部臨床統計学、疫学教授

要約：先天異常モニタリング、サーベイランスはひろく母児の健康を護る重要な調査・監視機構であり、健康政策に直接反映する重要な役割を仰せ持つ。この機構は本邦には本研究組織以外存在せず、本研究では、この全国先天異常モニタリングで集積されたデータの科学的解析を行うことにより、本邦における異常変動、推移を早期に感知し、原因となりうる外的環境要因（有害因子、薬剤、環境物質、放射線、催奇感染症、地域特性因子、栄養摂取状況など）について迅速かつ詳細な疫学的解析・検討を行い、先天異常発生要因の特定を科学的実証により行うとともに警告を発し、そのサーベイランス機能をはたすことが最も重要な使命、課題として研究を行った。また2011年3月11日に発生した東日本大震災、福島第1原子力発電所事故の発災ののち、同地域の調査も継続的に行った。

いずれの先天異常モニタリングにおいても先天異常児出産頻度は2%弱であり、心奇形が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、耳介低位、水頭症、十二指腸・小腸閉鎖、などが高頻度発生異常であった。これらの異常については、特段の突出変動傾向はみられず、若干の順位の入替えはあるものの上位の高頻度異常はかねてから行われている先天異常モニタリングデータとほぼ同様の傾向であった。一方、神経管閉鎖障害の一つである二分脊椎は1998年以降、微増傾向を示していたが2003年をピークにやや増加傾向が低減化してきたものの直近2年、再び軽度の増加傾向が持続している。また、妊娠女性若年女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査を葉酸に対する認識調査とあわせ行ったが、葉酸摂取の推進が開始された直後(2002-2003年)の調査に比して葉酸の摂取状況は近年増加し、厚生労働省の摂取推進の認識率も向上したものの、その後若年層女性において摂取状況が鈍化していることが判明した。今後もさらなる情報伝達方法、啓発の検討が必要と考えられた。

見出し語；先天異常モニタリング・サーベイランス、全国調査、地域調査、東日本大震災・原発事故，葉酸

緒言・研究目的：

ヒトの先天異常は約3－5％の頻度で発生するといわれており，その原因には不明のことが多い。しかしながら，薬剤、環境因子をはじめとした様々な外的発生要因も多く存在し，現代社会においては，これらの因子を常時継続的に定点監視し，何らかの変動を早期に感知して，その変動を分析し判断するシステム（先天異常モニタリング・サーベイランスシステム）は母児の健康維持，健康政策上きわめて重要である。本研究はこの先天異常発生要因の存在を疫学的観点から解析検討し，先天異常発生動向を解析し，催奇形因子の有無を明らかにすることを目的とし，併せ本邦に多く見られる先天異常の疫学的検討，を全国レベル（日本産婦人科医会）、地域レベル（東海3県、神奈川県、石川県）において行い、また2000年12月に厚生省より通知された葉酸による神経管閉鎖障害の発生リスク低減への情報提供に基づく一般女性への浸透状況，神経管閉鎖障害発生動向等の検討、また、その食品栄養学的視点から葉酸摂取レベルと摂取食物の葉酸量の評価の検討をあわせ行った。

研究方法：

（1）全国規模モニタリング（平原史樹，住吉好雄，浜之上はるか，森田智視，藤森敬也，水嶋春朔）

日本産婦人科医会先天異常モニタリングによるデータ収集

⇒横浜市立大学医学部国際先天異常モニタリングセンターでの解析

データの収集 ⇒個票の医学的検証

⇒ 解析（科学的検証）

⇒ （有意の場合）警告の発信、すなわち催奇形性有害因子の特定除去を提議（催奇形因子の発見・同定と同時にその警告の発信ができる態勢の整備・準備は常時臨戦態勢を取っている）

⇒ サーベイランスとしての機能を全う

（2）福島県における先天異常モニタリング調査解析（平原史樹，藤森敬也，浜之上はるか，森田智視）：従来の同地区の日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査（上記（1）を福島県産婦人科医会協力のもと地域を拡大して調査を継続している。

（3）地域全人口対象モニタリング（東海3県、神奈川県、石川県）（夏目長門，黒澤健司，中川秀昭）

データの収集 ⇒個票の医学的検証

⇒ 解析（科学的検証）

⇒ （有意の場合）警告の発信、すなわち催奇形性有害因子の特定除去を提議する。

（催奇形因子の発見・同定と同時にその警告の発信ができる態勢の整備・準備は常時臨戦態勢

（4）プロジェクト解析（平原真実，平原史樹，浜之上はるか，水嶋春朔）

①葉酸の摂取状況と葉酸摂取推進情報提供の進達状況の解析：

若年女性に葉酸摂取は浸透しているか否か、その浸透状況の分析とその対応を検討した。

② 本邦女性における妊娠前，妊娠後の葉酸

摂取状況調査、またあわせて、本邦における葉酸摂取の由来となる食品の葉酸含有量等を検討した。

- ③ 2000 年の厚生省葉酸摂取推進の告示の認知度、浸透度の調査を行った。
- ④ 生殖補助医療と先天異常との関連性の検討を行った。

（倫理面への配慮）；全国調査である先天異常モニタリング調査は横浜市立大学医学部医学研究倫理委員会において疫学研究倫理指針に基づき審査のうえ承認されている。また東日本大震災・福島原発事故発災後、同事故後の福島地区での調査続行、充実化の計画追加申請の後、同じく横浜市立大学医学部医学研究倫理委員会において承認されている。なおこれらの事例報告は各分娩施設において個人情報情報を外した連結不可能匿名化情報として事例情報が集められている。したがって全国集計解機関である分析センター（国際先天異常モニタリングセンター）からは全国の調査協力機関へ当該症例に対する追加個別情報の収集は不可能である。またこれらの個人への遡及不可能な事例情報の一部は国際先天異常監視研究機構（本部；ローマ）へ集計計上され国際レベルでの分析により、強力かつ迅速な世界レベルでのサーベイランス警告の原情報に資している。

研究結果（図 1－6、表 1－4 参照）：

- 1. 先天異常の発生動向—全国調査および地域調査解析から（表 1，図 1，2，3）；

2009 年 1 月から 2011 年 12 月までの間にモニタリングされた出産児数 278,105 例における調査からは、先天異常児出産頻度は 6332 児 2.28%であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、動脈管開存症、耳介低位、口蓋裂、心房中隔欠損、多指症、水頭症、等が高頻度発生異常であった。昨年調査と比較し、若干の順位の入替えはあるものの上位の高頻度異常はほぼ同様の傾向であった。また、腹壁破裂、尿道下裂は 1998

年以降、引き続いて微増傾向を示していた。

さらに心臓の先天異常をみると、心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈管開存、大血管転位、ファロー四徴、左心低形成、大動脈縮窄が上位頻度 30 以内に入り、心臓の先天異常が目立った。葉酸摂取との関連が検討されている神経管閉鎖障害については、無脳症は 1 万出生あたり 1.5 人で漸減傾向が続いている。一方、二分脊椎・髄膜瘤は 1 万出生あたり 5.0－6.0 人前後にと微増傾向を示してきたが、2003 年をピークに若干低減化傾向を示してきた（図 3）。しかしながらその後再び若干の増加を示している。これらの傾向は地域モニタリングにおいてもほぼ同様の頻度、種類で先天異常発生を見た。

2. 21トリソミー（ダウン症）：

日本産婦人科医会調査から、1995 年以降の先天異常症例調査の中で 21 トリソミー（ダウン症）として登録された症例を疫学的に検討した。近年のダウン症の発生頻度は増加傾向を示しているが、この増加傾向を分娩母体の出産年齢別のダウン症の発生頻度で補正すると近年の 21 トリソミー（ダウン症）の増加傾向は母体の年齢の高齢化によるものと推定された（図 2）。

3. 葉酸摂取状況と先天異常の検討：

葉酸栄養状態の指標として用いられている血清葉酸濃度は、直前の食事やサプリメントの影響を受けやすく短期的な栄養状態を反映している。一方赤血球葉酸濃度は長期的な栄養状態の指標である。これらの葉酸測定法は、従来からの微生物法や化学発光酵素免疫法（CLEIA）などがあるが、測定法によって相関関係が著しく異なることがあり、基準値に差違がみられている。現在、血清葉酸濃度は CLEIA による自動分析を臨床検査施設に依頼することが多い。自動分析に使用する葉酸測定用試薬は「体外診断用医薬品」として認可されている。しかし赤血球葉酸測定については認可されておらず、測定には従来の微生物法が使用されることが多かった。

血清中の葉酸の主要形態は5-メチルテトラヒドロ葉酸モノグルタメートであるが、赤血球葉酸はポリグルタメートであり、さらに例えば遺伝的体質の影響によりホルミルテトラヒドロ葉酸など他の形態の存在が確認されている⁹⁾。CLEIA法などの化学発光法では標準物質にプテロイルモノグルタミン酸を用いており、こうした分子種の異なる葉酸に対する感度が測定値に影響しているかもしれない。また、微生物法ではグルタミン酸が4つ以上結合したポリグルタメートに対する *L. rhamnosus* の生育活性がないため、前処理のプロセスが重要である。

本研究において、CLEIA法による赤血球葉酸濃度は、前処理に用いたAsA濃度によって異なる結果となった。微生物法と比較すると1%AsA溶血検体の平均値は高値を示し($p<0.0001$)、0.15%AsA溶血検体では平均値に有意差はみられなかった。回帰式の傾きは、微生物法をxとした場合いずれも1を下回り、すなわち微生物法がCLEIA法よりも高値傾向を示した。表1に示すとおり本研究と同年代の中高齢者($n=434$ 、 63.8 ± 10.7 才)の微生物法による赤血球葉酸濃度は $373\pm128\text{ng/ml}$ (原文 $844\pm291\text{nmol/l}$)と高値を示した¹⁰⁾。女子学生を対象としたCLEIA法での赤血球葉酸濃度は我々の結果 $216\pm58\text{ng/ml}$ ($n=51$ 、 21 ± 2 才)¹¹⁾と比べて篠崎の報告¹²⁾では $279\pm64\text{ng/ml}$ (原文 $631.3\pm145.7\text{nmol/l}$ 、 $n=67$ 、 22 ± 1.7 才)とやや高値であった。自動分析による他の測定試薬を用いた化学発光免疫測定法(CLIA)では成人女性($n=40$ 、 $20\sim40$ 才)の赤血球葉酸濃度は $165.2\pm58.9\text{ng/ml}$ ¹³⁾と低値を示した。このように対象者の属性に若干違いがあるが、それ以上に測定法による赤血球葉酸濃度の差が大きいことがいえる。NTDの予防にあたっての基準値は血清葉酸濃度 7.0ng/ml 、赤血球葉酸濃度 400ng/ml (906nmol/l)といわれている¹⁴⁾。この基準を適用するには、どのような測定法による基準値なのかを見極める必要がある。今後赤血球葉酸濃度を栄養状態の指標としていくために、日本人における基準範囲の設定が望まれる。

さらに、食品摂取状況の調査解析の結果、日本人女性15~39歳の葉酸摂取量を過去11年間にわたる国民健康・栄養調査結果から年次推移を検討した。その結果徐々に葉酸摂取量は減少しており、2011年では推奨量 $240\mu\text{g}$ を下回った。適切な食事法にしたがって食事を摂取した場合は葉酸は $450\mu\text{g}$ 以上摂取することが可能であることが示された。

一方葉酸摂取推進による妊娠女性の妊娠前からの葉酸摂取に関しては妊娠前から葉酸を栄養補助剤で摂取しているケースが約20%弱となっており、妊娠後は約60%弱にまで達することも判明した。しかしながら初産婦に比し、経産婦は摂取率が妊娠前も妊娠後も低かった。また厚生労働省の葉酸摂取の情報提供については2003年当時約40%程度の認識率であったものが2010年には60-70%にまで達しており近年のより広い情報伝達が効果を生んでいる可能性がある(図4、表2、3、4)。

考察：

先天異常児の発生状況は全国及び各地域の先天異常モニタリング集計分析からも例年の結果に同様の傾向を示したが、これまでに提議された問題点でもある(図5)。

- ① 増加奇形での解析：神経管閉鎖不全(無脳児、二分脊椎)、尿道下裂、ダウン症などが解析・検討課題となった
- ② 特定の奇形：先天性風疹症候群(風しんの流行に伴い)、フォコメリアの検証(サリドマイドの再使用に対応)、

- ③ 葉酸摂取の浸透状況の検討と啓発

- ④ その他の先天異常発生動向の検討などの検討が必要である。

さらに(日本産婦人科医会、東海、神奈川、等)各システムでの先天異常発生変動の定点監視とその変動の監視はその科学的検証と解析評価⇒有意な変化と判定⇒直ちに健康政策等への緊急提言の発信となることからきわめて重要なシステムといえよう(図6)。

先天異常の局地的変動(増加等)は常に突発的に発生しており、科学的検証は重要である。

一方、妊婦への葉酸摂取通達(2000年)

の提議策定、葉酸摂取の浸透状況の検討、本邦女性における葉酸代謝のデータ解析などは基礎データが日本人のものとしてはないところから重要なデータとなった。

また、日本人の食生活を反映した食品献立中のモノグルタミン酸型葉酸とポリグルタミン酸型葉酸の摂取比率をみると、本邦での食習慣における効率のよい葉酸摂取を考える上で適切な検討指導が必要であり、今後は食品分析に於けるより実践的かつ詳細な解析が課題と考えられた。

昨今の出生前診断が大きな転換期を迎え母体血での胎児由来 DNA による診断法が普及しつつあり、今後これらの手法を用いた胎児異常はじめ染色体異常などを伴う児の出生状況の把握は極めて重要であり、今後の大きな課題といえよう。

日本産婦人科医会調査機構（横浜市国際クリアリングハウスモニタリングセンター）は国際先天異常監視研究機構（WHO）での情報収集、学術情報交換解析からの先天異常監視体制との連携、共同体制をとっており、諸外国では、英国、米国、デンマーク、はじめ多くの国は政府部内に政府職員がこの業務にあたっているが、本邦では、日本産婦人科医会がいち早くはじめた実績があったこともあり、また、先天異常という微妙かつセンシティブな問題であったことから、国、自治体が入り込みにくいまま日本産婦人科医会等にデータ収集を付託してきた経緯となった。

本研究にかかわる、共同研究施設においては、相互の密接な連携のもとに、本邦の先天異常モニタリング体制を唯一かろうじて維持し、母児の環境の安全を守り、健康福祉に重要な役割を果たしているといえよう。現在、各関係（行政、立法、報道等）機関、関係者からの先天異常発生動向に対する問い合わせに応じる唯一の窓口にもなっており、国の健康福祉政策に寄与しうる重要な情報の取り扱い

いを実施している唯一の全国共同研究として本研究はきわめて重要と考えられた。

業績・文献

総説、論文、著書等発表

業績

・Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N: Breakpoint determination of X; autosome balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet*, 2011; **56**(2): 156-160.

・Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H: SMOX1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet*, 2011; **88**(1): 30-41.

・平原史樹，奥田美加，高橋恒男：風疹・麻疹。産婦人科の実際，2011；**60**(3)：343-350.

・平原史樹：ARTによる出生時の問題 1. 生後発育と先天異常。臨床婦人科産科，2011；**65**(6)：764-769.

・平原史樹：先天異常モニタリングの有用性と今後の展望。公衆衛生，2011；**75**(7)：533-537.

・平原史樹：ヒト生殖におけるベースラインリスクーヒト先天異常の発生状況と発生リスク要因。月刊薬事，2011；**53**(8)：25-30.

・平原史樹，奥田美加，高橋恒男：周産期における小児発疹性疾患の院内感染症対策。小児科，2011；**52**(9)：1303-1310.

・平原史樹：日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」

の改訂. 日本医師会雑誌, 2011 ; **140**(8) : 1706-1707.

・平原史樹 : 着床後出生前診断. 産婦人科治療, 2011 ; **102** : 165-169.

・ Sasaki A, Sawai H, Masuzaki H, Hirahara F, Sago H.

Low prevalence of genetic prenatal diagnosis in Japan. *Prenat Diagn.* 31:1007-9.2011

・ Sakakibara H, Yoshida H, Takei M, Katsuhata Y, Koyama M, Nagata T, Ishikawa M, Hirahara F : Health management of adults with Turner Syndrome: An attempt at a multidisciplinary medical care by gynecologists in cooperation with specialists from other fields. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, **37**(7): 836-842, 2011.

・ Botto LE, Hirahara F et al. How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet A* 2010 **152**: 1670-80

・ Fujii C, Hirahara F et al. Attitude to extended use and long-term storage of newborn screening blood spots in Japan. *Pediatr Int* 2010 **52**: 393-7.

・ Botto LE, Hirahara F et al. How valid are the rates of Down syndrome internationally? Findings from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. *Am J Med Genet A* 2010 **152**: 1670-80

・ 石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司
CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討
日児誌 2012;116:1357-1364.

・ Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton

spectroscopy. *Pediatr Radiol*

2012;42:380-2.

・ Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.

・ Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* 2012;52:106-110.

・ Saitsu H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Robo Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:199-205.

・ Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M, Ishikawa A, Furuya N, Aida N, Masuno M, Yamada K, Kurosawa K. Expression Analysis of a 17p Terminal Deletion, including YWHAE, but not PAFAH1B1, associated with normal brain structure on MRI in a young girl. *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:2347-2352.

・ Kagami M, Matsuoka K, Nagai T, Yamanaka M, Kurosawa K, Suzumori N, Sekita Y, Miyado M, Matsubara K, Fuke T, Kato F, Fukami M, Ogata T. Paternal

- uniparental disomy 14 and related disorders. Placental gene expression analyses and histological examinations. Epigenetics 2012;7:10.
- Soneda A, Teruya H, Furuya N, Yoshihashi H, Enomoto K, Ishikawa A, Matsui K, Kurosawa K. Proportion of malformations and genetic disorders among cases encountered at a high-care unit in a children's hospital. Eur J Pediatr 2012;171:301-5.
 - 黒澤健司 Kabuki 症候群 小児疾患の診断治療基準第4版 小児内科 2012 vol44 増刊号 132-133.
 - Yokota N, Koizume S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Kikuchi K, Ruf W, Sakuma Y, Tsuchiya E, Miyagi Y: Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2009 Nov 10. 2009
 - Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Hirahara F, Matsumoto N. Genetic screening of 104 patients with congenitally malformed hearts revealed a fresh mutation of GATA4 in those with atrial septal defect s. Cardiol Young. 2009 Sep;19(5):482-5.
 - Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with down syndrome and other factors. Thyroid. 2009 Aug;19(8):869-79.
 - Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N. locus for ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. Am J Med Genet A. 2009 Mar;149A(3):336-42
 - Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, Ishikawa H, Endoh M, Hirahara F: Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post-partum vaccination in a Japanese perinatal center. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008, 34 (2), : 168-173, 2008.
 - 平原史樹: 出生前診断. 母子の基礎科学. 我部山キヨ子, 武谷雄二 編, 医学書院, 114-120, 2008.
 - 平原史樹: 特殊検査 (出生前診断). 産婦人科学テキスト. 倉智博久, 吉村泰典 編, 中外医学社, 438-445, 2008
 - 平原史樹
 - Yokota N, Koizume S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Kikuchi K, Ruf W, Sakuma Y, Tsuchiya E, Miyagi Y Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]
 - Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Hirahara F, Matsumoto N. Genetic screening of 104 patients with congenitally malformed hearts revealed a fresh mutation of GATA4 in those with atrial septal defects. Cardiol Young. 2009 Sep;19(5):482-5.
 - Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with down syndrome and other factors. Thyroid. 2009 Aug;19(8):869-79.
 - Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N. A locus for ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.

Am J Med Genet A. 2009

Mar;149A(3):336-42

・奥田美加, 高橋恒男: ハイリスク妊婦への情報提供実例集・風疹. 周産期医学 39(3), 279-283, 2009.

・奥田美加, 関和男, 高橋恒男: 【最新版 新生児の感染症】ウイルスその他の感染 麻疹・風疹. 小児科診療 72(9), 1667-1672, 2009.

・Yokota N, Koizume S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Kikuchi K, Ruf W, Sakuma Y, Tsuchiya E, Miyagi Y Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells.

Br J Cancer. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]

・Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N.

A locus for ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.

Am J Med Genet A. 2009

Mar;149A(3):336-42

・Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, Ishikawa H, Endoh M, Hirahara F: Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post-partum vaccination in a Japanese perinatal center. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008, 34(2), : 168-173, 2008.

・Takeuchi A et al.: Live birth prevalence of Down syndrome in Tottori, Japan, 1980-1999. Am J Med Genet Part A 2008;146A:1381-6.

・Seto T et al.: Trend of congenital anomalies over 20 years ascertained by population-based monitoring in Ishikawa Prefecture, Japan. Cong Anom (Kyoto) 2003;43:286-93.

・黒木良和、黒澤健司、小宮弘毅: 神奈川県における人口ベース先天異常モニタリングに関する研究. 厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 先天異常モニタリング等に関する研究. 平成 14 年度報告書 317-321, 2003.

・黒木良和: 先天異常モニタリング情報

(18) 神奈川県産婦人科医会会報 2003; 71:47-50・2

・Resta RG.: Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. Am J Med Genet Part A 2005;133A:31-6.

・Irving C et al.: Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. Eur J Hum Genet 2008;16:1336-40.

・Annual Report ICBDSR 2005 with data for 2003. <http://www.icbdsr.org/>

・Weijerman ME et al.: Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. J Pediatr 2008;152:15-19.

・Collins VR et al.: Is Down syndrome a disappearance birth defect? J Pediatr 2008;152:20-4.

]

・Kuroki Y, Konishi H, Tsunoda A, Tadokoro F, Adachi K, Yagi S. A preliminary report on Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong Anom 22:223-228, 1982.

・Kuroki Y, Konishi H. Current status and perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong Anom 24:385-393, 1984

・Kurosawa K, Imaizumi K, Masuno M, Kuroki Y. Epidemiology of Limb-Body Wall complex in Japan. Am J Med Genet 51:143-146, 1994.

・黒木良和 先天異常モニタリング情報 (18) 神奈川県産婦人科医会会報 71:47-50, 2003.

・黒澤健司、黒木良和 厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)、本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究、平成 20 年度報告書 p22-28,

- ・黒木良和 先天異常モニタリング情報 (11) 神奈川県産科婦人科医会会報 64:27-28,1996.
- ・黒木良和 先天異常モニタリング情報 (12) 神奈川県産科婦人科医会会報 65:29-30,1997.
- ・黒木良和 先天異常モニタリング 黒木良和編集 先天異常症候群辞典(下)、日本臨牀別冊 34、日本臨牀社、p868-877, 2001.
- ・厚生労働省策定 (2009) 日本人の食事摂取基準[2010 年版], 第一出版, 東京
- ・Hiraoka M (2004) Folate intake, serum folate, serum total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 50, 238-245
- ・Hiraoka M, Kato K, Saito Y, Yasuda K, Kagawa Y (2004) Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. *Biochem Biophys Res Commun* 316, 1210-1216
- ・香川靖雄、平井千里、平岡真実 他 (2008) 遺伝子多型簡易測定法. *バイオインダストリー* 25, 94-103
- ・Hiraoka M (2001) Nutritional status of vitamin A, E, C, B1, B2, B6, nicotinic acid, B12, folate, and beta-carotene in young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47, 20-27
- ・O Dary O (2009) Nutrition interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev* 67, 235-244
- ・The homocysteine studies collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288, 2015-2022
- ・Seshadri S, Beiser, A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilso PWF, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 346, 476-483
- ・Giovanni R, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F (2005) Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 82, 636-643
- ・Kang SS, Wong PW, Malinow MR. 1992. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12, 279-298

知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1

おもな先天異常発生頻度

(日本産婦人科医会先天異常モニタリングデータ)

2011-08 年報告データ

	対 1 万出産比	2011	2010	2009	2008 年
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		42.5	41.1	34.5	29.4
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		16.1	16.6	12.9	16.5
ダウン症候群 Down syndrome		15.4	14.5	11.0	12.8
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		16.1	16.6	10.5	13.6
耳介低位 Low set ear		11.8	9.4	10.1	9.9
十二指 ・ 小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		8.7	7.8	9.1	6.5
水 頭 症 Hydrocephaly		7.8	7.6	7.4	8.5
鎖 肛 Anal atresia		6.8	5.8	7.3	5.1
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.5	7.8	7.0	5.6
口唇裂 Cleft lip		6.8	4.9	6.9	5.6
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		8.7	7.2	6.9	5.6
心房中隔欠損 Atrial septal defect		15.7	10.6	6.7	6.4
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		8.4	7.1	6.6	5.4
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		8.1	4.8	6.3	5.5
髄膜瘤 Spina bifida		5.6	6.0	6.2	5.4
尿道下裂 Hypospadias		5.6	6.5	5.4	5.5
耳介変形 Malformed ear		5.6	4.7	5.2	3.8
食道閉鎖 Esophageal atresia		5.6	5.1	4.0	3.5
下顎形成不全 ・ 小顎症 Mandibular micrognathia		5.8	4.9	4.0	3.6
口蓋裂 Cleft palate		5.2	8.0	3.9	3.0
臍帯ヘルニア Omphalocele		3.3	4.0	3.5	3.6
腹壁破裂 Gastroschisis		2.3	2.6	2.5	3.1

図1 本邦の先天異常発生率推移（単位％）
（横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター）

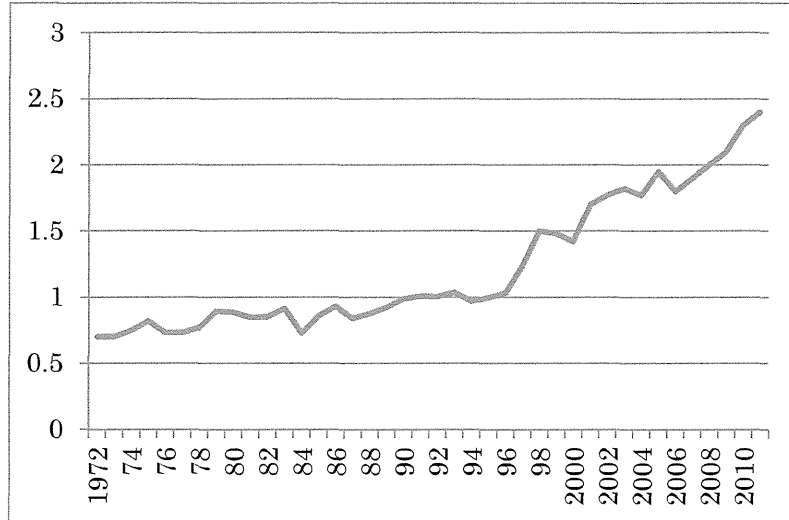


図2 本邦におけるダウン症をもつ児の出産状況
（横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター）

95-2011までのダウン症出生の推定値と実際値比較（1万対）

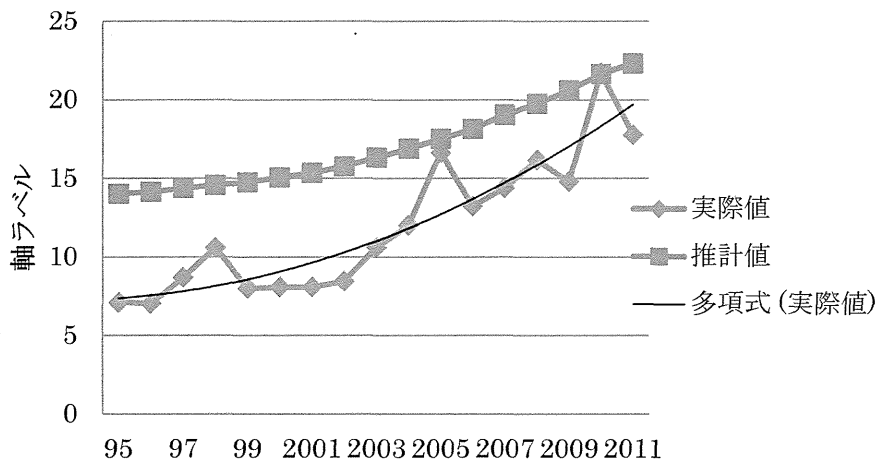


図3 本邦の二分脊椎症例の出産数推移(横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター)

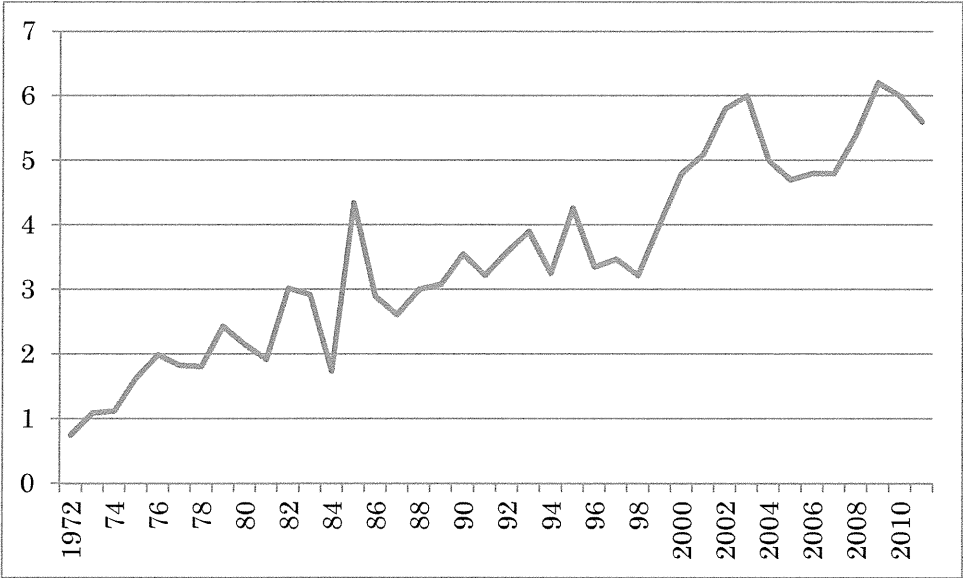


図4 赤血球葉酸濃度の測定法比較
微生物法は1%AsA 溶血検体を測定。CLEIA 法では1%AsA 溶血検体(左図)と0.15%AsA 溶血検体(右図)を測定した。

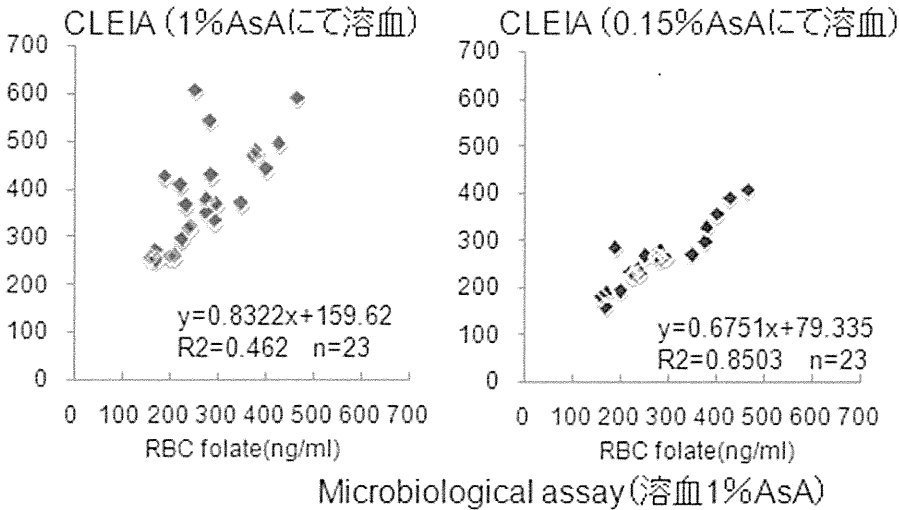


表 2 日本人の葉酸摂取量および血中葉酸濃度の比較

対象者	葉酸 摂取量	血清葉酸 濃度	赤血球葉 酸濃度	葉酸測定法
	μg/day	ng/ml	ng/ml	
女子大学生51名 ¹¹⁾ (20.6±2.4才)	420±125	7.0±2.5	216±58	CLEIA(アクセス葉酸)
成人女性40名 ¹³⁾ (20~40(平均30.1)才)		11.5±5.6	165±59	CLIA(ACS葉酸)
妊婦(初期)20名 ¹³⁾ (21~30才)	384±138	10.9±3.1	133±36	CLIA(ACS葉酸)
女子学生38名 ¹²⁾ (22±1.7才)	299±143	6.2±2.3	279±64	CLEIA(アクセス葉酸)
中高齢者434名 ¹⁰⁾ (63.8±10.7才)		9.5±4.9	373±128	微生物法
中高齢者26名 (66.5±7.7才)	324±86	7.0±3.6*	273±86 263±63*	微生物法 *CLEIA(アクセス葉酸)

表 3

【葉酸摂取状況のアンケート内容】

- ・ 無記名
- ・ 年齢および既往出産歴
- ・ 質問項目
 - ①ふだんの食生活 (野菜多め・野菜少なめ・インスタントやファーストフードが多い・調理済みの販売食品が多い)
 - ②葉酸摂取勧告を知っていたか? (よく知っていた・少し知っていた・知らなかった)
 - ③妊娠前
 - 食事バランス (良・中・悪)
 - 野菜摂取状況 (十分・中位・普通)
 - 葉酸摂取について (葉酸サプリメント・総合ビタミン剤・野菜・通常)
 - ④妊娠初期
 - 食事バランス (良・中・悪・つわりで不十分)
 - 野菜摂取状況 (十分・中位・普通)
 - 葉酸摂取について (葉酸サプリメント・総合ビタミン剤・野菜・通常)

表 4

初産，経産婦別妊婦の葉酸摂取状況

	初産 (n=1149)	経産 (n=1118)
平均年齢(歳)	30.9	33.0
葉酸に関する勧告を 知っていた	54.9%	74.5%
知らなかった	45.1%	25.5%
葉酸サプリメントを 妊娠前から摂取していた	18.6%	12.7%
妊娠後から摂取していた	58.7%	39.1%
葉酸に関する勧告を知った上で 妊娠前から摂取していた	29.4%	16.3%
妊娠後から摂取していた	61.5%	42.2%

図 5

先天異常発生因子の検討課題

■ 増加している先天異常への科学的要因分析
二分脊椎，ダウン症，尿道下裂，腹壁破裂
.....

⇒ ・種々の環境因子・複合汚染
・複合的な遺伝因子
・人為的因子(診断法，診療環境)

■ 生活様式・生活環境の検討 ⇒
食生活(葉酸など)の影響
生殖補助医療(ART)の影響など

⇒ 母子健康推進への反映
母子保健へのサービス(例，妊娠と薬情報センター)

図 6

