

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
研究分担報告書

妊娠中糖代謝異常スクリーニング陽性女性における産後の母児検診
出生コホートをを用いた前向き研究—乳児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

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。昨年度、本研究では、成育母子コホート参加の 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報告した。今年度は同コホート研究より、児が 1 歳に達し、血中 VD を測定した 236 組の母子において、児の 1 歳までの成長、糖・脂質代謝と、母体血及び臍帯血の VD 値、母の糖代謝 (妊娠糖尿病の有無) との関連を検討した。母体血・臍帯血・児の一歳時の血中 VD は、それぞれ 18.65ng/ml (8.3-39.8) (平均 (最少-最大値))、12.05ng/ml (4.1-28)、23.5ng/ml (8.0-52.3) であった。母体血と臍帯血、臍帯血と 1 歳時の児の VD 値有意の正の相関を示した。母体妊娠糖尿病の有無、HbA1c 値は児の VD 値とは相関しなかった。1 歳時の VD 値と児の発達・成長・代謝因子には相関を認めなかった。母乳栄養児では、1 歳における VD 値は人工及び混合栄養児よりも有意に低かったが、日光浴時間の寡多では統計学的に有意な差は認めなかった。以上、1 歳においては成長発達・代謝への影響は明らかではなかったが、VD に関しては母体の栄養状況が胎生期も 1 歳においても児に有意に影響していることが明らかとなった。今後長期的に児の成長発達・代謝への影響が出てこないか、追跡する必要がある。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生源が胎児期にあるという、胎児起源説に加え、胎児期の環境だけでなく、出生後の(栄養)環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている (DOHaD 仮説)。また、幼児期や思春期の肥満は成人期肥満ヘトラッキングすることが知られており、肥満はすべての成人生活習慣病につながることから、胎生期から始まるリスクを軽減させることが健やかな成人期を過ごす鍵となることが

示唆される。

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えるという報告もある。

昨年度、本研究では、成育母子コホート参加の 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

を報告した。今年度は同コホート研究より、児が1歳に達し、血中VDを測定した母子において、児の1歳までの成長、糖・脂質代謝と、母体血及び臍帯血のVD値、母の糖代謝（妊娠糖尿病の有無）との関連を検討した。

B. 研究方法

対象は、文書同意を得て2010年12月～2013年4月までに成育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、1歳時の血液データがともに確認できた236組の母子を対象とした。身体計測、血中および臍帯血中ビタミンD、IGF-I、レプチン、コレステロールなど生化学所見、児の日光浴時間、栄養方法（母乳・混合栄養・人工栄養、離乳食の進み方）、児の発達、母の糖代謝との関連を母子間、及び児において前方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、実施するすべてにおいて保護者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。

C. 研究結果

対象の母体年齢は平均35.8歳（24～46歳）。

母体血・臍帯血・児の一歳時の血中VDは、それぞれ18.65ng/ml（8.3-39.8）（平均（最少-最大値））、12.05ng/ml（4.1-28）、23.5ng/ml（8.0-52.3）であった。母体血と臍帯血、臍帯血と1歳時の児のVD値有意の正の相関を示した（ $r=0.44$, $p<0.001$, $r=0.20$, $p=0.002$ ）。母体妊娠糖尿病の有無、HbA1c値は児のVD値とは相関しなかった。1歳時のVD値と児の発達・成長・代謝因子には相関を認めなかった。母乳栄養児では、1歳におけるVD値は人工及び混合栄養児よりも有意に低かった（19.25ng/ml, 26.2ng/ml, 27.8ng/ml, $p<0.001$ ）が、日光浴時間の寡多では統計学的に有意な差は認めなかった。

D. 考察

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なかつた。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

1歳においては成長発達・代謝への影響は明らかではなかったが、VDに関しては母体の栄養状況が胎生期も1歳においても児に有意に影響していることが明らかとなった。今後長期的に児の成長発達・代謝への影響が出てこないか、追跡する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

【原著・総説】

1. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. PLoS One. 2013;8(3):e60105.
2. 堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.

【学会発表】

1. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. Fuke T, Miuno S, Nagai T, hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)
2. Maternal thyroid function during early pregnancy and neurodevelopmental outcome at 6 years. Naiki Y, Takahashi C, Miyashita K, Nishigaki S, Mizuno Y, Horikawa R. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.20)
3. Long-term metabolic effects of two growth hormone (GH) doses in short Japanese children born small for gestational age (SGA). Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T, Ogawa Y, Kiyomi F, Kappelgaard A.M. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology (Milan Italy, 2013.9.19)
4. 1歳児の脂質代謝マーカーと体格・乳児

期の栄養法についての検討-母子コホート研究から 高橋千恵, 服部淳, 内田登, 山本晶子, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月10日)

5. 日本人 SGA 性低身長症における長期成長ホルモン治療の代謝への影響 堀川玲子, 田中敏章, 横谷進, 小川憲久, 清見文明, Kappelgaard Anne-Marie 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月11日)
6. 本邦乳児におけるビタミンDの充足状況とその影響 山本晶子, 服部淳, 高橋千恵, 内田登, 内木康博, 堀川玲子 第47回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2013年10月11日)
7. 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, 荒田尚子, 堀川玲子 第86回日本内分泌学会学術総会 (仙台, 2013年4月26日)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

資料

表 1 歳時血中 2 5 OHVD に寄与する因子の解析

要因	パラメータ数	自由度	平方和	F 値	p 値(Prob>F)
母体血 25OHD	1	1	786.3881	11.6245	0.0008
栄養	3	3	1397.7498	6.8873	0.0002
日光浴	2	2	340.7060	2.5182	0.0830