

ートの「工夫」を踏襲することが望まれるほか、低SESで早期に「脱落」しやすい一群の参加者への支援・サポート的な関わりを念頭に置いた「工夫」の必要性が示唆された。

E. 結論

新しい出生コホート研究の運営を開始するにあたり、2年間の脱落率を10%未満に抑えることのできるさまざまな手法、あるいは「工夫」があることが示された。この脱落率をさらに下げるための「工夫」についても議論を深めることができた。

<参考文献>

1. Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H (2005) Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* 31: 314-322.
2. Takimoto H, Sugiyama T, Fukuoka H, Kato N, Yoshiike N (2006) Maternal weight gain ranges for optimal fetal growth in Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet* 92: 272-278.
3. Johnson ES (1990) Bias on withdrawing lost subjects from the analysis at the time of loss, in cohort mortality studies, and in follow-up methods. *J Occup Med* 32: 250-254.
4. Kristman V, Manno M, Cote P (2004) Loss to follow-up in cohort studies: how much is too much? *Eur J Epidemiol* 19: 751-760.
5. Golding J, Pembrey M, Jones R (2001) ALSPAC--the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I.

Study methodology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15: 74-87.

6. Golding J, Birmingham K (2009) Enrollment and response rates in a longitudinal birth cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23 Suppl 1: 73-85.
7. Lynn P (2009) *Methodology of Longitudinal Surveys*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
8. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, Itoh H, et al. (2010) Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* 1: 158-173.
9. Victora CG, Barros FC (2006) Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 35: 237-242.
10. Howe LD, Tilling K, Galobardes B, Lawlor DA (2013) Loss to follow-up in cohort studies: bias in estimates of socioeconomic inequalities. *Epidemiology* 24: 1-9.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. Muramatsu-Kato K, Itoh H, Kobayashi-Kohmura Y, Murakami H, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Tsuchiya KJ, Takei N; Hamamatsu Birth Cohort (HBC)

- Study Team. Comparison between placental gene expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 months of age. *Journal of Obstetric and Gynaecology Research* 40:465-72, 2014.
2. Shimamura C, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Ohno K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Takahashi T, Wakuda T, Nakamura K, Hashimoto K, Mori N. Enzymes in the glutamate-glutamine cycle in the anterior cingulate cortex in postmortem brain of subjects with autism. *Molecular Autism* 4:6, 2013.
 3. Frasch K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. Physical illness in psychiatric inpatients: Comparison of patients with and without substance use disorders. *International Journal of Social Psychiatry* 59: 757-764, 2013.
 4. Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasch K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Cultural diversity in physical diseases among patients with mental illness. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 47(3): 250-258, 2013.
 5. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 70:49-58, 2013.
 6. Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya KJ, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand* 128: 45-53, 2013.
 7. Kamenno Y, Iwata K, Matsuzaki H, Miyachi T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Maekawa M, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Serum levels of soluble platelet endothelial cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 are decreased in subjects with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 4:19, 2013.
 8. Asano R, Tsuchiya KJ, Takei N, Harada T, Kugizaki Y, Nakahara R, Nakayasu C, Okumura A, Suzuki Y, Takagai S, Mori N. Broader autism phenotype as a risk factor for postpartum depression: Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. *Research in Autism Spectrum Disorders* 8 (12):1672-1678, 2014.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

成育母子コホート研究における早産・低出生体重児の成長成熟予後・代謝栄養 要因調査の確立に関する研究

研究分担者 堀川 玲子 (国立成育医療研究センター 内分泌代謝科)

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。このメカニズムを明らかにする目的で、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: Children and Mothers' cohort Study (CHAMS)) を開始した。本研究では、CHAMS における効率的調査方法の確立を目的とし、その検討を行った。

本研究初年度の時点で、CHAMS の月間参加同意取得率は前年度に比し平均 100.3% となり、事務局におけるリクルート技術の進歩が認められた。1300 名が出産し、児の健診・母児質問紙調査を実施、出生時コホート継続参加の二次同意取得率は 70% であったが、1 歳健診時の追跡率は 92% と高率であった。SGA 出生と母体要因の関連解析、妊婦及び臍帯血中 250HD の低値等をまとめ、報告した。

2-3 年度は、CHAMS を進める上で重要な追跡率向上に資する因子を解析した。CHAMS では最終的にセンター内全出産の 54.5% の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究の再同意率は 87.6% と、研究開始年度よりも向上した。2014 組の父母子が追跡調査の対象となった。1 歳時の健診参加率は 67.9% であったが、質問紙のみの参加も含めると 75% の追跡率となった。コホート研究の参加中止理由として、里帰り分娩と転居が最も多かったが、煩雑な質問紙や心理面に関する質問紙のために参加中止やクレームを訴えるものがあり、個々の研究の特性と、コホート研究全体としての参加追跡率向上のバランスが必要であると思われた。追跡率向上には様々な方策があるが、参加者のコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献を実感してもらえるようなフィードバックを行うことで、モチベーションを高め維持することが、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

A. 研究目的

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^(1,2)。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）を開始した。本研究では、CHAMS における効率的調査方法の確立を目的とし、リクルート率・追跡率を調査し、リクルート率の向上と追跡率維持の要因を解析・検討した。

B. 方法

国立成育医療研究センターにおいて、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、リクルート率、追跡率とそれに及ぼす要因を解析した。

【対象】

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 12 月より平成 25 年 3 月まで、27 ヶ月間にコホート研究への参加同意取得を行った。妊娠期の調査を第一期とし、分娩に至った例では、分娩後の入院期間中に 6 歳までの第二期コホートの参加同意を再取得した。平成 25 年 11 月までに全例出産が完了し、平成 26 年 11 月までに全例 1 歳に達した。

【方法】

以下の調査を施行した。調査時の参加者数を調べ、コホート参加のリクルートと継続の要因について解析し対策を検討した。

調査辞退の連絡のあった参加者には、特

にその理由を口頭または e-メールにて調査した。

【コホート調査項目】

【調査項目】

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。随時、ケースコホート研究で出生体重群間比較及びネステッド・ケースコントロール研究で出生体重以外の要因を探索する。

成長代謝追跡調査：

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、25VD、葉酸、アミノ酸分析、脂質、アディポサイトカイン測定（臍帯血、1, 3 歳時）

神経生理学的調査（抽出調査）：

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（抽出調査）：

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（抽出調査）：

親子関係および子どもの行動調査
親子関係の観察による子どものアタッチメント行動の評価（1, 2, 3 歳時）

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：

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）

早産ゲノム調査：

早産・低出生体重児のゲノム要因調査のための DNA バンク（臍帯血より DNA 抽出）・胎盤バンクを作成。

母の追跡調査

妊娠中の状態、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。

父の追跡調査

妊娠中及び出産後 3 年で質問紙調査を実施。児との愛着形成を調査。

(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。

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。

C. 結果

1. 初年度の状況

1-1. 母子の代謝因子、成長との関連検討のためのデータベース作成

対象の母体年齢は平均 35.8 歳 (24~46 歳)、児の在胎週数は中央値 39 週 0 日 (23 週 6 日~41 週 5 日)、出生体重の中央値は 2964g (596~4332g)、出生身長中央値 49cm (31~56cm)、児の男女比はほぼ 1:1 であった。

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 (表 1)。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 BMI 1.23 (95%CI 1.08-1.39)、予定帝王切開 0.30 (95%CI 0.17-0.55)、PIH 0.03 (95%CI

0.00-0.18) であった。

表 1 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 |

1-2. 妊娠母体と臍帯血ビタミン D

近年骨外作用が注目されているビタミン D 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、代謝指標との関連を検討した。

妊娠中期母体血の 25OHD 中央値は 18.9 mg/ml (8.3~39.8) で、そのうち 20 mg/dl 未満の症例が 275 例と半数以上を占めていた (図 1)。また、臍帯血の 25OHD 中央値は全体で 11.8 mg/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 ($r=0.41$ 、 $p<0.001$)。

2. 成育母子コホート参加者

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%)。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。全例が出産し、出産後のコホート研究への参加再同意を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(表2)。

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。(図2)

3. 参加者の推移(2014年12月現在)(表2)

胎盤、臍帯血は夜間休日出産時に55例から回収できなかった以外は全例採取できた。9ヶ月までが現在固定されているデータで、1歳時の調査は中間データである。出生後(出産後)追跡率は、児は2018名を分母に、母は2014名を分母にそれぞれ計算した。3、6、9、12ヶ月健診は69.7%、73.0%、68.8%、67.9%が受診した。健診は原則として毎月2回土曜日に行っているが、振り替え希望者には平日の健診を行った。また、一般受診が必要な対象では、受診日に併せてコホート健診を行った。

質問紙返却は健診受診時を原則とした。

健診不参加の場合、郵送での受付を行った1歳時の回収率は70%弱であった。

現在さらに追跡率を上げるよう呼びかけている。

4. 出生後コホート・健診不参加理由と対策

不参加理由

- 1) 出生後コホート不参加者の不参加理由
 - 児の健康状態不良
 - 転居(里帰り出産)
 - 他の研究との競合
 - 妊娠中の質問紙調査が煩雑だった
 - 母の職場復帰のため時間が無い
- 2) 健診不参加理由
 - 天候:雨、風、雪など
 - 仕事、所用
 - 健康状態(風邪など)、兄弟姉妹の健康状態など

参加率向上のための対策

1. 健診日(土曜日)の平日への振り替え
2. 質問紙回収のためのアラートメール、郵便発送、電話連絡
3. コホート参加者へのサービス
 - 健診結果にコメントを付け返却
 - 健診参加時シール、タオルを配布
 - 子および母にバースデーカード送付
4. 啓発活動
 - ニュースレター送付(年2回)
 - 公開市民講座開講 コホート参加者優先参加

2014年「コホート研究から見える子どもの発達」小枝達也(鳥取大学)

2013年「放射線と甲状腺機能-福島からの報告」宮川めぐみ(虎の門病院)

D. 考察

コホート研究を遂行する上で、参加人数の確保と追跡率の向上はその研究の成否を握っているとも言える。リサーチクエスチョンから統計学的解析をするために必要な

対象者数を計算し、追跡率を考慮してはじめのリクルート人数を確保する必要がある。

成育母子コホート研究では、1年間の追跡率を80%と想定した時に、6年後の追跡率26%を最低の追跡率とし、解析に必要な人数を各研究項目で計算してリクルート目標を設定した。現在、リクルート目標人数は達成している。一歳での追跡率は、里帰り分娩が予想以上であったため、健診参加率が67.9%と低下したが、質問紙調査の協力は75%であり、生後3ヶ月の健診からの脱落は非常に少ない。この追跡率を85%/年で維持していくことが出来ればすべての研究計画遂行に必要な人数を確保できることになる。

コホート研究の参加中止理由で最も多かったのは転居・母の職場復帰であり、約半数以上を占めた。その他に多かった理由として、質問紙の煩雑さを挙げるものが多く、約3割の中止理由として挙げられていた。本研究では、心理状態を把握するための質問枝が多数あり、特に3際における父母に対する愛着形成の質問は虐待に関する質問を含み、質問内容の特性から気分が不快になるという訴えのあるものもあった。研究上やむを得ないものではあるが、妊娠・乳児の子育てといった精神的に不安定になりやすい時期の質問については、対象の心理状態を配慮したものに限った方が追跡率は向上すると考えられた。

母と子の健康に関するフィードバックは必須であり、それを期待しての参加者が多かった。また、市民公開講座は参加希望者が多く、参加者に対するサービスとしても健康/育児に関する啓発活動としても有意義であると考えられた。

追跡率向上には様々な方策があるが、やはりコホート研究の意義の理解を深めるこ

とが最も重要で、参加者のモチベーションを高める鍵となり、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

ハイリスク妊娠や合併症妊娠の母体、疾患や先天異常を有する児の追跡調査には、特に配慮が必要である。我々のコホート研究では、これらの対象が中核となっているので、特に高い追跡率を目標としている。

さらに、長期の追跡体制の確立、研究財源の確保は今後の重要課題である。

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。

施設内の出生前母子コホート研究において、54.5%の参加同意を得、出産/出生後の父母子コホート研究の再同意率は87.6%であり、2014組の父母子が追跡調査の対象となった。1歳時の健診参加率は67.9%であったが、質問紙のみの参加も含めると75%の追跡率となった。コホート研究の参加中止理由として、里帰り分娩と転居が最も多かったが、煩雑な質問紙や心理面に関する質問紙のために参加中止やクレームを訴えるものがあり、個々の研究の特性と、コホート研究全体としての参加追跡率向上のバランスが必要であると思われた。

追跡率向上には様々な方策があるが、やはりコホート研究の意義の理解を深め、社会貢献しているという意識を保つことが最も重要で、参加者のモチベーションを高める鍵となり、長期コホート研究の成否を握るものと考えられた。

F. 健康危機情報

なし

(文献)

(1) Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases.

Imura H. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2013; 89(10):462-73.

(2) Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? Hanson MA, Gluckman PD.

Physiol Rev. 2014; 94(4):1027-76.

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: 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)
8. 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.
9. 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.
10. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The Impact of Long-Term Growth Hormone Treatment on Metabolic Parameters in Japanese Patients with Short Stature Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr.* 2014 Feb 11. [Epub ahead of print]
11. Enosawa S, Horikawa R, Yamamoto A, Sakamoto S, Shigeta T, Nosaka S, Fujimoto J, Nakazawa A, Tanoue A, Nakamura K, Umezawa A, Matsubara Y, Matsui A, Kasahara M. Hepatocyte transplantation using a living donor reduced graft in a baby with ornithine transcarbamylase deficiency: a novel source of hepatocytes. *Liver Transpl.* 2014; 20(3): 391-393
12. Kasahara M, Sakamoto S, Horikawa R, Koji U, Mizuta K, Shinkai M, Takahito Y, Taguchi T, Inomata Y, Uemoto S, Tatsuo K, Kato S. Living donor liver transplantation for pediatric patients with metabolic disorders: the Japanese multicenter registry.

- Pediatric Transplantation .2014;
18(1): 6-15
13. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clinical Endocrinology*. 2014; 80(5): 706-713
 14. Kappelgaard AM, Kiyomi F, Horikawa R, Yokoya S, Tanaka T. The impact of long-term growth hormone treatment on metabolic parameters in Japanese patients with short stature born small for gestational age. *Horm Res Paediatr*. 2014; 81(4): 272-279
 15. Yoshizawa-Ogasawara A, Katsumata N, Horikawa R, Satoh M, Urakami T, Tanaka T. Third-generation Aromatase Inhibitor improved Adult Height in a Japanese Boy with Testotoxicosis. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014; 23(2): 53-58
 16. 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. SGA性低身長症に対する成長ホルモン投与における△身長SDS及び△IGF-I SDSの相関関係 ホルモンと臨床 2013; 60(12): 小児内分泌学の進歩2013 1011-1014
 17. Takenouchi T, Tsukahara Y, Horikawa R, Kosaki K, Kosaki R. Four-Decade-Old Mummified Umbilical Tissue Making Retrospective Molecular Diagnosis of Ornithine Carbamoyltransferase Deficiency. *American Journal of Medecal Geneics partA*. 2014; 2679-2681
 18. Izumi Y, Musha I, Suzuki E, Iso M, Jinno T, Horikawa R, Amemiya S, Ogata T, Fukami M, Ohtake A. Hypogonadotropic hypogonadism in a female patient previously diagnosed as having waardenburg syndrome due to a sox10 mutation. *Endocrine*. 2014 Oct 2 [Epub ahead of print]
 19. Izumi Y, Suzuki E, Kanzaki S, Yatsuga S, Kinjo S, Igarasi M, Maruyama T, Sano S, Horikawa R, Sato N, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Ogata T, Yoshimura Y, Fukami M. Genome-wide copy number analysis and systematic mutation screening in 58 patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2014; 102(4): 1130-1136
 20. Hori T, Yamaguchi S, Shinkaku H, Horikawa R, Shigematsu Y, Takayanagi M, Fukao T. Inborn errors of ketone body utilization. *Pediatr Int*. 2015 Jan 6. [Epub ahead of print]
 21. Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Betterle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T. Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol*. 2015 Jan;156(1):36-42.
 22. Sasaki K, Sakamoto S, Uchida H, Shigeta T, Matsunami M, Kanazawa H, Fukuda A, Nakazawa A, Sato M, Ito S, Horikawa R, Yokoi T, Azuma N, Kasahara M. Two-step transplantation for primary hyperoxaluria: A winning strategy to prevent progression of systemic oxalosis in early onset renal insufficiency cases. *Pediatr Transplant*. 2015 Feb;19(1):E1-6.
 23. 堀川玲子: 性分化疾患診療ガイドライン 小児内科46(7):864-872:2014
 24. 堀川玲子: 低血糖・代謝異常を疑う子どもの観察と評価 小児看護ベストプラクティス フィジカルアセスメントと救急対応 (及川郁子監修 西海真理・伊藤龍子責任編集) 中山書店 (2014. 2. 28 pp86-87)
 25. 堀川玲子: さまざまな症状や検査異常への対応と診断、治療 非典型的の外性器(外性器異常) ビギナーのための小児内分泌診療ガイド (有阪治編集) 中山書店 (2014. 3. 31 pp140-149)

【学会発表】

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 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)
10. 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)
11. 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)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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)

17. 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)
18. 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)

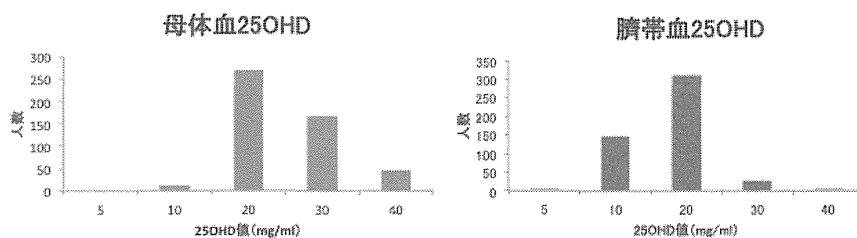
19. Association of fetal IGF-I, leptin, and adiponectin with fetal and early postnatal growth in NCCHD cohort study. Miyashita K, Noda M, Mizuno Y, Nishigaki S, Yamamoto A, Naiki Y, Horikawa R., 52th ESPE meeting (Leipzig, Germany, Set 20, 2012)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1 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

表 2

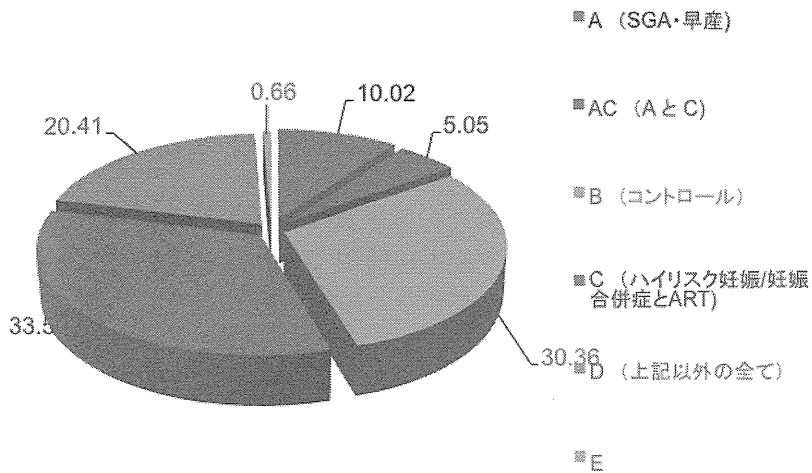
参加者 2010年12月リクルート開始
 2013年3月リクルート終了(リクルート期間27ヶ月):
 第1期同意 2298(初期同意2401)/4217人
 同意取得率 54.5%
 2013年11月全例出産終了
 第2期同意 2018人/2298人 再同意取得率87.6%
 2015年12月全例1歳健診終了

| 同意者 | 人数 | 同意取得率・追跡回収率 |
|--------------|-----------------|-------------|
| 母中期質問用紙回収 | 2401 | 54.5% |
| 出産 | 2018(2014)/2298 | 87.6% |
| 子ども1か月質問用紙回収 | 1706 | 84.5 |
| 母1か月質問用紙回収 | 1703 | 84.6 |
| 子ども3か月質問用紙回収 | 1492 | 73.9 |
| 子ども6か月質問用紙回収 | 1399 | 69.3 |
| 母6か月質問用紙回収 | 1396 | 69.3 |
| 子ども9ヶ月質問紙回収 | 1321 | 65.5 |
| 子ども1歳質問紙回収 | 1368 | 67.8 |
| 母1歳質問紙回収 | 1371 | 68.1 |
| 父1再質問し回収 | 1229 | 61.0 |

図 2

群振り分け

(n=2018)



出生前コホート研究で用いる質問票データベース開発

| | |
|-------|--|
| 研究代表者 | 横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部) |
| 研究分担者 | 加藤 則子 (国立保健医療科学院) |
| | 栗山 進一 (東北大学災害科学国際研究所) |
| | 佐々木 敏 (東京大学大学院医学系研究科) |
| | 佐藤 昌司 (大分県立病院 総合周産期母子医療センター) |
| | 瀧本 秀美 (独立行政法人国立健康・栄養研究所) |
| | 土屋 賢治 (浜松医科大学子どものこころの発達研究センター) |
| | 堀川 玲子 (独立行政法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科) |
| | 三宅 吉博 (愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学) |
| | 宮坂 尚幸 (東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学) |
| | 吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部) |
| | 頼藤 貴志 (岡山大学大学院環境生命科学研究科) |
| 研究協力者 | 磯島 豪 (東京大学大学院医学系研究科) |
| | 石黒 真美 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構) |
| | 峯岸 直子 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構) |
| | 目時 弘仁 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構) |
| | 大久保公美 (国立保健医療科学院生涯健康研究部) |
| | 松田 義雄 (国際医療福祉大学産婦人科) |
| | 中井 章人 (日本医科大学多摩永山病院産婦人科) |
| | NAY CHI HTUN (独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養教育研究部) |
| | 田中 景子 (愛媛大学大学院医学系研究科統合医科学) |
| | 佐藤 憲子 (東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学) |

研究要旨

本研究は、出生前コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。出生前コホート研究における曝露情報やアウトカム情報収集のための調査票データベースを構築するために、世界各国の疫学研究等を元にした調査票データベース (PhenX Toolkit: 英語版) のうち出生前コホート研究に必要な項目を研究班として抽出して翻訳し、さらに翻訳の段階で明らかになった日本の制度や習慣等にそぐわない事項等を修正し、日本語版があるものは差し替え、不足項目を追加したうえで、調査対象者の分類等を加えて完成させた。データベースの解説および全文は、本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」の中に収載し、冊子および PDF ファイルとしてインターネット上で公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

A. 研究目的

本研究班の主目的の一つは、妊娠期からの母子保健の課題を明らかにし、さらに今後の妊婦及び乳幼児コホート研究における仮説設定から曝露情報収集・追跡に至るまでの効率的な手法を開発し、将来の大規模コホート研究や、質の高い小規模研究のための基礎を確立することである。妊娠期からの母子を対象としたコホート研究は比較的数が少なく、曝露情報収集のための調査票に関するノウハウが十分に蓄積されていない。そこで、本研究では、出生前コホート研究で利用可能な多分野の質問票をデータベースとして提供し、今後、出生前コホート研究を実施する際に活用できる環境を作ることを目的とする。

B. 方法

1. 元となる質問票データ

米国ノースカロライナ州の RTI (Research Triangle Institute) international では、1958 年より、多大学・多施設共同で科学的な研究を推進するためのさまざまなアプローチをしており、その一つとして、上手な調査票の使い方についての教育的成果をねらい、取得するデータ項目の選定をし、臨床データを研究に資するものに持ち上げるような項目決めのための PhenX というサイトがある¹⁾。

PhenX に掲載されている”PhenX toolkit”には、21 分野について質問票およびその出典となる疫学研究論文等が収載されている。これらの質問項目は、出生前から乳幼児の分野だけでなく、小児・成人から高齢者まで多岐に渡っており、また、調査対象の世代別の分類ではなく、がん、循環器疾患、身体活動、飲酒・喫煙など、領域別の分類

となっている。そのため、これらの中には、出生前コホート研究で調査することが望ましいと考えられる事項と、全く関係ないであろう事項が混在しており、出生前コホート研究で用いられる領域別に分類し直す必要がある。そこで、本研究では、この PhenX を参考に、出生前コホート研究の調査項目の内容について以下のように議論した上で、出生前コホート研究に必要な質問票の選定を行った。尚、本研究では PhenX Steering Committee に連絡を取り、日本語訳と公開について許可を得た。

まず、世界各国（主に欧州）の出生前コホート研究に関する情報を要約しているインターネット上の Birthcohorts.net というプラットフォーム²⁾の 59 研究のデータを用いて、研究目的（仮説）に応じて、どの時期に、どの方法で、何を調査しているかを整理した³⁾。その結果から、妊娠・授乳期、乳幼児期のそれぞれで、子ども、母親、父親に対して調査する事項は、①カルテ等から得られる「既存情報」、②多くの出生前コホート研究で調査することが想定される一般的事項である「コア項目」、③研究仮説によって異なる「追加項目」に分類され、また、①～③それぞれがエクスポージャー（曝露要因）とアウトカム（健康状態等）に分類されたと考えられた。

2. 調査対象別の重要度分類

次に PhenX Toolkit の質問票の内容を、調査対象者別（乳幼児、小中学生、母、父）のそれぞれについて、コア項目、追加項目、および既存情報（コア項目、追加項目いずれにもなり得る）に分類した。作業手順は以下の通りである。

(1) PhenX Toolkit の 21 分野について、各研究分担者が自身の専門に近い分野を担

当して、乳幼児、小中学生、母親、父親のそれぞれについて、コア項目（◎コア質問）、追加項目（○仮説があれば聞く質問、△非常に特殊な仮説があれば聞く質問）、不要項目（×不要質問）に仮に分類した（図1：対象）。

（2）研究分担者・研究協力者が3～4名で議論しながらその仮分類を確認し、必要に応じて修正した。

（3）不要項目以外を翻訳した。

3. 日本文化の考慮、日本語版の紹介等

翻訳過程で、日本では用いられない、あるいは日本の制度や習慣等に合わせて追加・修正すべき事項や用語等を確認した。追加にあたっては出生前コホート研究に取り組んでいる研究分担者のこれまでの調査事項を参考にした。

また、PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。（本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に「★研究班追加★」と表記した。）（図1：①）

4. 出生前コホート研究で用いられる領域別分類

各質問票の内容を分類するために、表1の領域別分類（Birthcohorts.net 等^{2, 3}）の分類を参考）を示した。また、どの調査項目を組み合わせるとどのようなアウトカムを評価できるのかの分類も研究班にて議論を行ったうえで示した（図1：曝露、アウトカム）。

5. 質問票データベース活用にあたっての留意点

出生前コホート研究で PhenX 質問票データベースを活用するにあたり、留意すべき事項について、質問票の使い方、原文の参照法、使用のメリットとデメリット、設

問を修正する場合の注意点などを整理した。

6. データベース活用の例示

出生前コホート研究の計画プロセスの中での質問票使用例を示した。

C. 結果

表2に示したように、21分野の計196項目（うち本研究班独自追加31項目）について、質問票データベースが完成した。これらは本研究班で作成した「これから始める出生前コホート研究」（総括研究報告書参照）の「第五章 出生前コホート研究に有用な質問票データベース」に収載し、また電子データでもインターネット上に公開して研究者が自由に利用できるようにした。（<http://www.niph.go.jp/soshiki/07shougai/birthcohort>）

D. 考察

本研究で参考にした Birthcohorts.net および PhenX toolkit の元となった研究には、日本の疫学研究がほとんど含まれていない。Birthcohorts.net は、米国での母子コホート研究の数が比較的少ないこともあって欧州中心であり、また、PhenX toolkit の出典は基本的に英語で公表された資料である。そのため、日本独特の生活習慣や保健医療制度、単位等に馴染まない項目や、不足している事項もあり、研究分担者がコホート研究で用いている調査内容などを考慮して独自に追加する必要がある。特に、食習慣や精神医学・心理社会的分野では独自追加項目が多い。

また、疫学調査は様々な仮説に基づいて行われるものであるから、本研究で作成した質問票データベースを活用しつつも、仮説特異的な質問票を開発することももちろん必要である。しかし、本研究で作成した標準的な質問票をデータベース化しておく

ことで、調査票開発を省力化できるだけでなく、将来、異なるコホート研究を統合した分析が可能になる可能性がある。

一方で、PhenX は出生前コホート研究に特化した質問票ではなく、広く使われている標準的質問票であるため、妊婦に使用する際は妊娠中の質問票ということを考えて使用する必要がある。例えば、喫煙や飲酒に関する質問では、妊娠前の状況や妊娠によってやめたかを調べる質問を追加する必要があるだろう。質問票の中の項目はセットで使われるべきなのか、単独で使用してもいいのか、熟考しておくべきである。また、研究者が本データベースを使用するにあたっては、原文を確認のうえ、研究目的、対象に合わせ、設問の接頭語を適宜修正することを推奨する。例えば、「妊娠する前」を、「今回の妊娠前」「直近の妊娠前」等と修正するなどである。

E. 結論

PhenX toolkit を参考に、日本の文化等を考慮して独自項目を追加しつつ、出生前コホート研究で有用な質問票を、乳幼児、小中学生、母、父のそれぞれについて整理し、質問票データベースとして完成・公表した。今後のわが国における出生前コホート研究の推進に役立つと期待される。

<参考文献>

- 1) RTI international. PhenX toolkit.
<https://www.phenxtoolkit.org/>
- 2) Birthcohorts.net.
<http://www.birthcohorts.net/>

- 3) 田中平三. 疫学入門演習—原理と方法 (第3版). 南山堂, 1998
- 4) 平成24年度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)「低出生体重児の予後及び保健的介入並びに妊婦及び乳幼児の体格の疫学的調査手法に関する研究」・分担研究報告書「母子コホート研究手法のデータベース開発」, 2013年3月

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1. 質問票データベース掲載例

| | | | | |
|--|--|---------|-----------------------|-----------------------|
| 注意欠如/多動症 (ADHD) - 大人 | | | | |
| 【15_003】 CAADID 日本語版: 成人用 ADHD 診断尺度、18 歳以上 ★研究班追加★ | | | | |
| 曝露 | I. 宿主要因 3. 精神的特徴 | アウトカム | I. 発育・成長 2. 精神的な発育 | インタビュー 自記式 検査手技 |
| 対象 | 乳幼児: × | 小中学生: × | 母: △ | 父: △ |
| 名称 | CAADID 日本語版 | | | |
| 正式名称 | Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-IV | | | |
| 種類・特徴 | キース・コナーズ博士による、成人に見られるADHD関連の症状を評価する目的で作成された検査。成人の ADHD を診断する際には、現在の症状だけでなく、子どもの頃に ADHD の症状があったかどうか確認する必要があるため、CAADID では成人期と小児期の両方における症状によって ADHD を診断できるように構成されている。[平成 26 年 12 月 1 日現在有料] | | | |
| 著者 | Jeff Epstein, Diane E. Johnson, C. Keith Conners | | | |
| 訳者 | 中村和彦 監修 染木史緒・大西将史 監訳 | | | |
| 出版元 | 株式会社金子書房 http://www.kanekoshobo.co.jp/ | | | |
| 所要時間 | 回答/確認・採点 パートI (生活歴)・パートII (診断基準) 各 60 分~90 分 | | | |
| 対象 | 18 歳以上 | | | |
| 採点方法 | 面接により評価する。 | | | |

番号の説明

| | |
|---|---|
| ① | 本研究班で追加した日本語版質問票には名称の横に★研究班追加★と表記した。 |
| ② | PhenX Toolkit に掲載されていないものでも当該分野でよく用いられる日本語版質問票について、訳者、特徴等の情報を整理し追加した。 |
| ③ | PhenX Toolkit に掲載されていない本研究班で追加した内容について、識別し易くするために、両サイドにオレンジのラインを入れた。 |
| ④ | 平成 26 年 12 月 1 日現在有料の質問票について[平成 26 年 12 月 1 日現在有料]と表記した。 |

表 1. 出生前コホート研究で用いられる領域別分類

| |
|---|
| 1.原因となるもの(曝露要因) |
| I. その人の要因 (宿主要因) |
| 1. もともと持ち合わせている特徴：基本的特徴 |
| A) 年齢、性 |
| B) 人種、遺伝、家族歴 |
| C) 既往歴、慢性疾患、合併症 |
| D) 身体の状態 |
| E) 人生における時期、ライフイベント |
| 2. 身体の特徴：栄養状態 (痩せ、低蛋白など)、形態学的特性 (身長、体重、肥満度、筋力等) |
| 3. 精神的な特徴：性質、性格、知的能力など |
| 4. 免疫的な特徴：液性免疫、細胞免疫、ワクチン接種歴など |

(表1. 続き)

II. 周りの要因 (環境要因)

1. 物理・化学的な特徴：温度、湿度、気流、紫外線、大気、薬剤摂取、電磁波など
2. 細菌などわれわれを取り巻く動植物
3. 社会や暮らしの環境：
 - A) 食生活、食習慣
 - B) 身体活動
 - C) 嗜好品
 - D) 人間関係、ストレスなど
 - E) 職業
 - F) 個人の要因：生活態度、宗教、結婚、性行動、文化的習慣、教育、収入、地域など
 - G) 社会的要因：開発・発展レベル、教育、保健医療、交通、産業、一次予防を受けられる制度など
 - H) 国家の要因：経済状況、戦争、自然災害、人口密度、居住密度、人口移動など

2. 影響を受けた結果、起こってくること(アウトカム)

I. 発育・成長

1. 身体の発育や成長
2. 精神的な発育

II. 疾病

1. 先天異常
2. 分娩時の異常
3. がん
4. 循環器疾患
5. 糖代謝・内分泌
6. 消化器
7. 感染症
8. 神経疾患
9. 呼吸器
10. 腎臓・泌尿器
11. 精神疾患・心の状態
12. 生殖器
13. 眼科
14. 皮膚
15. 骨・筋肉疾患
16. 耳鼻咽喉科
17. 歯科・口腔外科
18. 免疫
19. 全般

*ほとんどの曝露要因はアウトカムにもなりうる

表2. 「これから始める出生前コホート研究」およびPhenX Toolkitの質問票データベースの項目

| これから始める出生前コホート研究 質問票データベース質問項目 | 項目 数 | うち 独自 追加 | 対応するPhenX Toolkit質問項目 |
|-----------------------------------|---------|----------------|--|
| 【分野01】 アルコール、たばこ、その他嗜好品 | 6 | 0 | Alcohol, Tobacco and Other Substances |
| 【分野02】 身体測定 | 19 | 0 | Anthropometries |
| 【分野03】 がん | 7 | 0 | Cancer |
| 【分野04】 循環器 | 4 | 0 | Cardiovascular |
| 【分野05】 人口統計学データ | 9 | 0 | Demographics |
| 【分野06】 糖尿病 | 15 | 0 | Diabetes |
| 【分野07】 環境因子 | 14 | 0 | Environmental Exposures |
| 【分野08】 消化器 | 10 | 0 | Gastrointestinal |
| 【分野09】 感染症・免疫 | 12 | 0 | Infectious Diseases and Immunity |
| 【分野10】 神経疾患 | 7 | 2 | Neurology |
| 【分野11】 栄養及び食品サプリメント | 8 | 7 | Nutrition and Dietary Supplements |
| 【分野12】 眼科 | 5 | 0 | Ocular |
| 【分野13】 口腔衛生 | 13 | 0 | Oral Health |
| 【分野14】 身体活動 | 3 | 0 | Physical Activity and Physical Fitness |
| 【分野15】 精神医学 | 17 | 15 | Psychiatric |
| 【分野16】 心理社会的 | 6 | 6 | Psychosocial |
| 【分野17】 生殖医療 | 11 | 0 | Reproductive Health |
| 【分野18】 呼吸器 | 4 | 0 | Respiratory |
| 【分野19】 皮膚、骨、筋肉、関節 | 10 | 0 | Skin, Bone, Muscle and Joint |
| 【分野20】 社会環境 | 10 | 0 | Social Environments |
| 【分野21】 言語、聴力 | 6 | 1 | Speech and hearing |
| 計 | 196 | 31 | |

追跡率向上のための手法を活用した新規母子コホート研究の開始

研究分担者 宮坂 尚幸 (東京医科歯科大学大学院小児・周産期地域医療学講座)
研究協力者 佐藤 憲子 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子疫学)

研究要旨

本研究班ワーキンググループで検討された、母子コホート研究追跡調査率向上のための手法を適用しながら、東京医科歯科大学附属病院をフィールドとして新規母子コホート研究の計画を立案した。本研究は母体環境因子および胎児・新生児エピゲノム変化と、その後の乳児発育・発達を評価するコホート研究であり、退院後も定期的に研究参加者と接触することで、追跡率が向上するよう計画を立てた。医学部倫理委員会、難治疾患研究所での承認が得られ、平成27年からリクルート開始予定である。

A. 研究目的

本研究班ワーキンググループで検討された、出生前コホート研究追跡率向上のための手法を適用しながら、東京医科歯科大学病院をフィールドとした新規母子コホート研究の計画を立案すること、および同母子コホート研究を開始することを目的とした。

B. 方法

研究計画書を作成し、本研究班で内容について検討を行った。東京医科歯科大学病院をフィールドとした新規母子コホート研究「周産期における母児エピゲノムの体系的解析」の計画書の概要を以下に示す。

【研究目的】

胎児期および新生児期の環境要因が、その子の発育、発達さらには将来における成人病発症と関連が深いことが多くの疫学調査から報告され、DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) 仮説として現在世界的に広く受け入れられている。また動物実験において母獣の低栄養が胎仔の

エピゲノムに影響を及ぼすことが報告されており、これが DOHaD のメカニズムと深く関連している可能性が推測されている。しかしながらヒトにおいては、どの時期の、どのような環境要因が、どの部位のエピゲノムに変化をもたらし、それが将来どのような表現型に結びつくかについては明らかにされていない。

本研究は上記の背景を踏まえて、ヒトを対象として、1) 妊娠中の母胎環境が胎児のエピゲノム (DNA メチル化状態) に与える影響、2) 出生コホートのエピゲノムスクリーニングに有用なサンプリングのタイミングの検討を行うこと、3) 胎児期のエピゲノム変化が乳幼児期の発育、発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的としている。上記項目 2) に関連して、出生直後の新生児環境が早期新生児のエピゲノムに与える影響や乳児期の環境因子が乳児のエピゲノムに与える影響も解析する。