

201437001A

厚生労働科学研究委託費
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

低出生体重児の発症機序及び 長期予後の解明に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森 臨太郎

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究委託費
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

低出生体重児の発症機序及び 長期予後の解明に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 森 臨太郎

平成27（2015）年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、独立行政法人国立成育医療研究センターが実施した平成26年度「低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究書」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）

①統括本部

- a. プロジェクトの総合推進
- b. 班会議の実施
(各種データセットの連携のための基盤構築と国際連携) ----- 1
森 臨太郎
- c. 文献および各研究班の成果のレビューと国際連携
(妊婦栄養と児の精神身体発育に関する母子バースコホート研究) ----- 5
福岡 秀興

II. 委託業務成果報告（業務項目）

②我が国の低出生体重児の要因解析および対策の探求

- a. 日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた早産、妊娠高血圧症候群、
子宮内胎児発育遅延児の要因の分析 ----- 13
斉藤 滋
- b. 未熟児新生児学会データベースとの連携によるNICU要因分
(周産期母子医療センターネットワークデータベースに関する研究) ----- 17
楠田 聡
- c. 慢性肺疾患を中心に極低出生体重児長期予後を改善するNICU介入の全国調査
難波 文彦 ----- 21
- d. 低出生体重児出生予防のための妊娠中の適正体重増加と食事摂取保健指導の
介入研究 ----- 27
大田 えりか

(資料) Proposal: Global, regional and national optimal gestational weight gain in pregnant women: a systematic review and meta-analysis

③我が国における低出生体重出生の長期的予後計測とDOHaD検証、診療体制の構築

- a. 極低出生体重児の臍帯血等生体資料を用いたDNAメチル化を含めたエピジェネティ
ックス分析（早産のエピジェネティックス分析） ----- 37
高橋 尚人
- b. 早産・胎内発育不全の胎盤等生体資料を用いたDNAメチル化を含めたエピジェネティ
ックス分析 ----- 41
秦 健一郎
- c. 早産合併症の遺伝子多型によるテラーメイド治療法の検証
難波 文彦 上記②c.に含む
- d. NICU退院手帳電子化を含めた極低出生体重児の全国共通長期フォロー体制構築
(電子化したNICU退院手帳による極低出生体重児の全国共通長期フォロー体制強化と
長期予後の収集に関する研究)
河野 由美 ----- 45
- e. 極低出生体重児の超長期予後フォロー施設を中心とした後ろ向き研究
(極低出生体重児の超長期予後－フォローアップ施設を中心とした後ろ向き研究－)
板橋 家頭夫 ----- 49
- f. 母子コホート研究を基盤とした低出生体重児の妊娠前後の栄養環境と長期予後に関す
る研究 ----- 57
藤原 武男

III. 学会等発表実績 ----- 61

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 71

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
委託業務成果報告（総括）

各種データセットの連携のための基盤構築と国際連携

業務主任者 森 臨太郎 国立成育医療研究センター政策科学研究部・部長

研究要旨

極低出生体重児の発症機序や長期予後改善に資するためにはさまざまな情報（データ）を広く用いて分析することがより効率的かつ効果的である。周産期にかかわるデータセットをマッピングし、それらを統合するデータリンケージの手法を整理して、周産期特異的なデータのリンケージ手法を構築した。早産や低出生体重にかかわる国際的な研究グループと連携のためのネットワークを構築して、国際共同研究に発展する素地を構築した我が国の周産期にかかわるデータセットとして、日本産科婦人科学会の周産期委員会で構築してきたハイリスク妊娠のデータベースがある。また日本未熟児新生児学会のメンバーが中心になって構築してきた総合周産期センターのネットワークによる極低出生体重児のデータベースが存在している。さらに、我が国の出生届や死亡届のデータも利用可能である。こういったデータベースをリンケージするための変数などを整理した。早産に関する研究者が集まって共同で研究をしていく Preterm Birth International Collaborative (PREBIC) というグループの疫学部門に参加し、先進諸国や途上国を含めて、早産や低出生体重に関する国際的な共同研究を行っていくため、プロトコールを作成した。さらに、The International Network for Evaluating Outcomes in Neonates (iNeo) という先進10か国での極低出生体重児の疾病登録を行っているネットワークがあり、我々が日本の代表として参加し、現在研究計画を立てているところである異なるデータセットの連携とさらにその連携を国際的なものにしていくための基盤を構築が進んだ。

研究協力者

森崎菜穂 国立成育医療研究センター政策
科学研究部

善に資するためにはさまざまな情報（データ）を広く用いて分析することがより効率的かつ効果的である。本研究では、異なるデータセットの連携とさらにその連携を国際的なものにしていくための基盤を構築することを目的とした。

A. 研究目的

極低出生体重児の発症機序や長期予後改

B. 研究方法

- 1) 周産期にかかわるデータセットをマッピングし、それらを統合するデータリンケージの手法を整理して、周産期特異的なデータのリンケージ手法を構築した。
- 2) 早産や低出生体重にかかわる国際的な研究グループと連携のためのネットワークを構築して、国際共同研究に発展する素地を構築した。

(倫理面への配慮)

本研究は二次的に得られる情報で行う研究であり、特別の倫理的配慮は必要としなかった。

C. 研究結果

- 1) 我が国の周産期にかかわるデータセットとして、日本産科婦人科学会の周産期委員会で構築してきたハイリスク妊娠のデータベースがある。また日本未熟児新生児学会のメンバーが中心になって構築してきた総合周産期センターのネットワークによる極低出生体重児のデータベースが存在している。さらに、我が国の出生届や死亡届のデータも利用可能である。こういったデータベースをリンケージするための変数などを整理した。
- 2) 早産に関しての研究者が集まって共同で研究をしていく PREBIC というグループの疫学部門に参加し、先進諸国や途上国を含めて、早産や低出生体重に関する国際的な共同研究を行っている

くため、プロトコールを作成した。さらに、iNeo という先進 10 か国での極低出生体重児の疾病登録を行っているネットワークがあり、我々が日本の代表として参加し、現在研究計画を立てているところである。

D. 考察

極低出生体重児の発症機序や長期予後改善に資するためにはさまざまな情報（データ）を広く用いて分析することがより効率的かつ効果的である。異なるデータセットの連携とさらにその連携を国際的なものにしていくためには、データのリンケージや国際研究グループが共同でのプロトコールの作成が有意義であることが認識された。

E. 結論

極低出生体重児の発症機序や長期予後改善に資するためにはさまざまな情報（データ）を広く用いて分析することがより効率的かつ効果的である。異なるデータセットの連携とさらにその連携を国際的なものにしていくための基盤を構築が進んだ。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

森臨太郎.周産期データリングージュによる研究の意義と可能性.第 50 回日本周産期・新生児医学会、2014. 7: 浦安、ワークショップ

森崎菜穂.周産期関連データベースの連結. 第 50 回日本周産期・新生児医学会、2014. 7: 浦安、ワークショップ

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
委託業務成果報告（総括）

妊婦栄養と児の精神身体発育に関する母子バースコホート研究

担当責任者 早稲田大学 総合研究機構 福岡 秀興

研究要旨：胎内低栄養環境は、エピジェネティクス変化を起こし、それが生活習慣病の疾病リスクになるとする DOHaD 説 [Developmental Origins of Health and Disease] が注目されている。日本では低出生体重児の頻度は約 9.6%と OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) 加盟国の中では高く、その要因の解明は喫緊の課題である。出生体重を規定する因子には栄養、環境化学物質、ストレス等があるが、本研究では栄養特にメチル基を供与する系の栄養素を中心として調査した。妊婦のエネルギー摂取状況は、推定エネルギー必要量を下回り、しかも全妊娠期間それが増えておらず、エネルギー摂取量の不足した状態が続いていた。葉酸サプリメントを妊娠前から摂取している妊婦の頻度は比較的高く、妊娠全経過を通じて摂取している妊婦も多い結果を得た。葉酸の意義が周知されていることが伺われる。しかし逆に母体血中濃度が 9.0 ng/mL より高い例が多い。また臍帯血では葉酸濃度は母体血より高く胎盤を介する移行量が多い事、更にホモシステインの低いことが明らかとなった。胎児を含めた葉酸の摂取量及び動態の更なる検討が必要である。

A. 研究目的

成人病胎児期発症起源説(バーカー説)として JP Barker が示して以来、その視点からの疫学研究が数多く行われており、バーカー説を支持するデータが集積されつつある。現実にはこれら生活習慣病を含めた NCD 疾患 (Non communicable disease)、更に疾病と健康の間としてのグレーゾーンともいうべき人々が増加している。その発症機序と予防法の解明は重要な課題である。現在その考え方は DOHaD 説 (Developmental Origins of Health and Disease) (1) として、更に発展し、動物実験・疫学調査・分子レベルでの解析が広く行われている。日本では出生体重の低下傾向が続いており、低出生体重児の頻度は、2010 年で 9.6%(厚生労働省人口動態統計)にまで達している。出生体重は妊娠持続期間、栄養、ストレス、環境化学物質等が関与している。本研究では栄養の摂取状況について調査する。また葉酸は先天奇形の神経

管閉鎖障害を予防する栄養素として、その重要である。葉酸は奇形予防以外にも One carbon metabolism の代謝系を介して、メチル基を DNA、ヒストン蛋白質に供与して、エピジェネティクスを制御する栄養素でもある。そこで葉酸のサプリメント摂取の状況と血中濃度についても検討した。この DOHaD 説は仮説であるとする考え方も一部ではある。しかし多くの疫学研究・動物実験ではその説の重要性が確認されつつある。現在先制医療という、疾病発症の基本となるエピジェネティクス変化が可塑性を有する時期 [特に developmental stage] への早期のライフスタイルを含めた介入が有効な疾病発症を阻止するという DOHaD 説に基づいた新たな医療概念 (2)が導入されつつある。本研究では、その視点から妊婦を対象に、アンケートと血液の分析を併せた栄養調査を行い、その妊婦栄養状態を検討した。特に葉酸が注目されているサプリメントの摂取状況についても検討した。

B. 研究方法

(1) 低出生体重児の頻度が増加しているといわれており、「母子保健の主たる統計」を中心としてその高頻度である県の数について経年的な推移を検討した。

(2) 倫理委員会の承認及び、口頭及び書面でのインフォームドコンセントを得て、東京近郊の産科施設で、妊娠初期から157名を対象に分娩に至るまで、妊娠初期、中期、末期に（それぞれの時期に対して、妊娠7週—15週、妊娠20週—27週、28週—34週に調査）、栄養摂取状況をアンケートDHQ-L(佐々木式)を用いて調査した。加えてサプリメントでの葉酸の摂取状況をそれぞれの時期ごとにみた。併せて血液を採取し、エピジェネティクスのひとつの代謝系である One carbon metabolism に関与している葉酸、ビタミン B12、ホモシステインの血中濃度を分析した。分娩時には、母体血、臍帯血を採取して、同じく分析した。採血後は、速やかに遠心分離して血清を採取分注し、分析するまで -80°C で冷凍保存した。

C. 結果

1) 低出生体重児の頻度(図1、図2)

低出生体重児の頻度が10%、11%を超えた県の数の経時的な推移を検討した。男児、女児では出生体重に当然差があるので、男女合わせたものと、女児のみとの推移を比較した。平成9年までは男女合わせて10%を超える県は存在しておらず、平成10年～13年では1県に見られたのみであった。ところが平成14年以降21年にかけて急激に増加して、1県から12県にまで増加している。それ以降はやや減少傾向がみられている。女児では、同様に平成10年までは、1県または2県に見られているのみであったが、平成11年～18年の8年間という短期間で42県にまで急激な増加が生じている。それ以降は男女を併せたものと同じく、その状況が存続している。低出生体重児の頻度は、平成10年度で8.1%、22年度で9.6%である。この

短時間に著しく低出生体重児の頻度が増えている。その要因の分析が求められるところである。我々の調査群で低出生体重児の頻度は6.7%であり、全国平均〔平成25年度：9.6%〕と比べてその頻度は低い。平均体重は2968gであった。

2) エネルギー摂取状況(図3)

妊婦のエネルギー摂取状況をDHQ-L調査に基づいて調査し、妊娠初期、中期、末期でみたのが図3である。またこの図では現行の2010年度食事摂取基準(3)の「PALL2の20代女性の推定エネルギー必要量」を参考値として示した。妊娠初期は50kcal、中期は250kcal、末期は450kcalの付加量が必要とされている。しかし平均値は推定エネルギー必要量よりは低く、しかも各妊娠時期で変わらないという結果である、この結果は、多くの妊婦がエネルギー摂取の不足した状態にあるといえる。まず、妊娠中であってもエネルギー摂取はほとんど変化しない事、そのエネルギー摂取量は同年代の非妊娠女性と殆ど同じである。また非妊娠女性でも、推定エネルギー必要量を満たしていないのが現況である。妊娠末期では、平均値では約800kcalにまで達する不足した状態にある。2004年度の東京近郊で調べた結果もほぼ同じ傾向が認められるが、今回の調査では更にエネルギー摂取量は減少していた。勿論、個人間でエネルギー代謝は大きく異なっている。基礎代謝量では個人間で約4倍以上の差すらあるといわれているので、摂取エネルギーのみで過不足は単純に判断できない点は、注意すべきといえる。

3) 妊娠中の葉酸血中濃度分布(図4)

妊娠30週で、葉酸の血中の濃度分布を見たものが図4である。平均血中濃度は $16.9 \pm 6.1 \text{ ng/mL}$ である。血中葉酸濃度 9.0 ng/mL 以下ではホモシステインが増加する。葉酸から始まるメチル基の供与系を考えると、ホモシステイン濃度の上昇はエピジェネティクスの偏移を起こす可能性がある。しかし今回の調査では、 20 ng/mL を超える血中濃度を示す例があった。 9.0 ng/mL 以下はむしろ少な

いが、中には 8.0 ng/mL 以下を示す低濃度例もある。エピジェネティクスを考えると、この過剰な葉酸の意義を検討していく必要があるといえる。

4) 葉酸サプリメントの摂取状況

葉酸のサプリメントは、妊娠前3ヶ月から妊娠初期一日 400 μ g の摂取が、二分脊椎症の予防に推奨されている。DHQ-L (佐々木式) による摂取食事調査に加えサプリメント摂取についてもアンケート調査した。今回の調査では妊娠初期に葉酸サプリメント 400 μ g を摂取しているのは約 47% であった。調査対象者数が少ないので必ずしも一般化されないが、この頻度は約半数の妊娠初期の妊婦が、葉酸を摂取しているのではないかと想定される。ところが葉酸の重要性が強調されて、葉酸が添加されている食品も多くなっており、本人が知って服用する以上の葉酸を摂取している可能性がでてきた。

そこでサプリメントの摂取状況と血中の葉酸を検討した。調査対象の妊婦は多くないので一般化は当然出来ないことを考慮すべきであるが、妊娠前から摂取しているのは約 26% で、そのうち 400 μ g を摂取しているのは約 20% であった。妊娠前からの葉酸サプリメントを服用している例がある事は、葉酸の重要性が認知されている事を示す事象と言える。初期に移行すると、その服用率は 56% と約 2 倍にまで増加しており、その内 400 μ g 摂取している妊婦は約 47% であった。それ以降の服用率はやや低下するが、33% が 400 μ g 摂取しているとの結果である。その摂取量は広い範囲に及んでおり、多くは 400 μ g であるが 100 μ g 以下や、500 μ g 以上 [時に 800 μ g] を摂取している妊婦がいた。

2008 年の Mito らの妊娠初期の血清葉酸濃度 (4) は、9.0 ng/mL 以下を示す例が約半数以上を占めていた。妊娠 30 週と妊娠後半であるが 9.0 ng/mL 以下はむしろ少なく、20.0 ng/mL を超える濃度を示す妊婦が存在していた。サプリメント服用者は約 30% 前後であるので、この血液濃度分布の結果から、葉酸サプリメントは摂取していない

が、葉酸を多く含む食事を摂取している妊婦も多いのではと想像される。

5) 臍帯血の葉酸、総ホモシステイン濃度 (図 5)

50 例についてその相関性を見た。臍帯血の葉酸濃度は 10.0 mg/mL 以上と高値を示している。葉酸が高い場合、One carbon metabolism の代謝からはホモシステイン値は低くなる。実際対象者の臍帯血ホモシステイン濃度が一例を除き低値を示していた。胎盤には 2 種の葉酸のトランスポーターが存在して葉酸が胎児側に能動的に移動されており、母体血に比べ葉酸濃度は高い結果が得られた。

D. 考察

今回の対象妊婦はすべて 37 週以降の満期産であり、低出生体重児の頻度は 6.5% で、平均体重は 2968 g であった。平成 25 年度の全国の頻度は 9.6% であり、それよりは少ない集団といえる。しかしエネルギー摂取量は全妊娠経過を通して低く、しかも非妊娠女性と殆ど同じである。しかも 2004 年度の調査 (5) に比較すると更に低下傾向を示している。浜松医科大学の Kubota ら (6) も同様な報告をしている。すなわち平均摂取エネルギー量は 1600kcal 以下であり、全妊娠経過を通して摂取量が不変である。我々と同じ結果と言える。この傾向は日本全体で同じである可能性があると思定される。エネルギー代謝は個人ごとに異なっており摂取エネルギーのみで判断すべきでないことを考慮しても、エネルギー摂取量が少ない。妊娠末期のエネルギー摂取が不足していた場合、9 歳児での頸動脈内皮厚を計測した研究 (7) がある。それによると出生体重とは関係なく、妊娠末期に母親のエネルギー摂取が低くて、9 歳で肥満傾向のある児では、9 歳で既に頸動脈内皮厚の肥厚が認められている。しかし妊娠中のエネルギー摂取量の多い母親から生まれた児は肥満であっても、内皮厚の肥厚は認められていない。既に小児期に動脈硬化の発症が想定されるのである。妊娠中のエネルギーは血管内皮の代謝系のエピジェネティ

クス変化を起こす可能性を示唆する結果と言える。今の現況を考えると、過剰な摂取は控えるべきであるが、やはり妊娠経過と共に、推定エネルギー必要量を考慮しつつエネルギーの摂取量は増やすべきであると考えられる。

葉酸サプリメントを妊娠前から摂取している妊婦が約26%であり、血中濃度が2008年の報告(4)と比較して高い事などから、葉酸の重要性に対する認識度が高くなっている事が示唆される結果を得た。更に妊娠が判明してから約半数の人々が摂取している。その後はやや減るものの末期にいたるまで摂取している妊婦も多い。葉酸はエピジェネティクスを制御するメチル基の供与する栄養素であり、奇形予防に加えて胎児には重要な栄養素であり、末期までの摂取について勧めていく事を検討すべきであろう。葉酸の重要性についての認識が広がっている事が伺われる結果であった。血中の葉酸濃度を検討すると、図3に示すごとく、30ng/mL以上と濃度が高い例がある。エピジェネティクスへの影響の有無を含めた意義を今後検討する必要性が高い。

胎児での葉酸の動態はメチル基の代謝との関連でみるべきである。図5に臍帯での葉酸とホモシステインの相関性を示したが、ホモシステインの高値例は1例存在しているが、他は低値を示していた。メチル基を介するエピジェネティクスについて、レトロトランスポゾンであるLine 1 遺伝子エピジェネティクスが検討されている(8)。ホモシステイン濃度とプロモーター域のメチル化は、ホモシステインが高くなるとメチル化度が低くなり、逆に、低くなるとメチル化度が高くなるとの結果が示されている。この報告からは、ホモシステインの濃度はOne carbon metabolismの代謝がスムーズに動いているか否かの間接的マーカーともいえる。今後この視点からの分析が望まれる。

E. 結論

低出生体重児の増加にみられるごとく、出生体重の低下傾向があり、その要因分析が必要である。多様な要因が関与しているが、栄養面では、

エネルギー摂取の不足が著しい。非妊娠女性のエネルギー摂取量が低く、それに連動して妊娠が経過している可能性があり、妊娠前からのエネルギーを含めた栄養の重要性が広く認識されることが必要である。更に妊娠中の栄養教育も求められる。葉酸は、奇形予防以外にもエピジェネティクスの制御に重要なメチル基の供与体としての機能があるので、妊娠中の継続した摂取が求められる。但し比較的高い濃度を示す例があり、その意義についてのエピジェネティクス変化からの検討が求められる。臍帯血中の葉酸の濃度は高い例が多く、同様の検討が求められる。

(文献)

- 1) Hanson MA, *Physiol Rev.* 2014; 94(4):1027-76.
- 2) Imura H. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2013; 89:462-73.
- 3) 日本人の食事摂取基準(2010年版)
https://www.ishiyaku.co.jp/download/kanei-khp/data/info_pdf/shokuji_kijun_2010.pdf
- 4) Mito N, et al. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:83-90.
Erratum in: *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:566.
- 5) 今野佳絵他.母性衛生 2010 ; 52 : 286
- 6) Kubota K. et al. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39: 1383-1390
- 7) Gale et al. *ATVB* 2006
- 8) Anthony A. Fryer, et al., *Epigenetics* 2009; 6:394-398;

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

I Sanae, Uenishi K, Fukuoka H et al., Relationships between Birth Weight and Serum Cholesterol Levels in Healthy Japanese Late Adolescents, *J Nutr Sci Vitaminol*, 60, 108-113.2014.

F Hashimoto, Nishiumi S, Fukuoka H, et al., Metabolomics analysis of umbilical cord blood clarifies changes in saccharides associated with delivery method,

Early Hum Dev, 89(5):315-20.2013

H Watanabe, Sugiyama T, Fukuoka H. et al., Folate Status and Depressive Symptoms in Reproductive-Age Women, Current Nutrition & Food Science, 7:96-102, 2012

福岡秀興. 若い女性のやせ志向と危惧される次世代の生活習慣病リスク. 日本医師会雑誌. 2015 ; 143(11) : RS283-4.

福岡秀興, 伊藤早苗, 石田裕美. 妊産婦のやせと胎児発育 DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の視点から考える. 産婦人科の実際. 2015 ; 64:27-33

福岡秀興, 平野大志, 向井伸二. 胎内栄養環境と高血圧症—成人病胎児期発症起源説の視点から考える—. 血圧. 2014; 2; 15-22.

福岡秀興, 母体の低栄養と精神疾患, 精神科 2014 ; 24 : 307-12.

福岡秀興. 母体の低栄養と低出生体重児—成人病胎児期発症起源説の視点から—. 小児の臨床栄養エビデンスとトピックス. 臨床栄養. 2014; 9:31-37.

福岡秀興. がんおよび疾病予防の視点から見た周産期のエピゲノム変化. 栄養学レビュー (Nutrition Reviews 日本語版). 2014; 83(22-2):162-182.

福岡秀興, 向井伸治. 成人病胎児期発症説と PIH の胎児栄養—成人病胎児期発症起源説の視点から—. 産婦人科の実際. 2014; 63(2):191-198.

2. 学会発表

福岡秀興. (シンポジウム) : DOHaD (Developmental origins of health and Disease) からみた環境化学物及び栄養の次世代への影響. 第 17 回環境ホルモン学会. 東京大学 (東京). 平成 26 年 12 月 9 日.

福岡秀興. 胎生期栄養環境と生活習慣病の形成機序. 第 23 回アジア栄養科学ワークショップ. 中村学園大学 (福岡). 平成 26 年 11 月 29 日.

福岡秀興. (シンポジスト) : 胎生期エピゲノム変化と小児内分泌の Update. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update in Saitama. 大宮ソニックシティ (埼玉). 平成 26 年 11 月 28 日.

福岡秀興. (基調講演) : 若い女性のやせ志向と危惧される次世代の生活習慣病リスク. 平成 26 年度食育健康サミット. 日本医師会館 (東京). 平成 26 年 11 月 27 日

福岡秀興. (特別講演) : 胎生期の脂質代謝とエピジェネティクス. 脂質栄養学会第 23 回大会. 東京国際交流館プラザ平成 (東京). 平成 26 年 8 月 29 日

福岡秀興 (シンポジスト) : 将来母親となる女子の成長期における栄養管理の重要性について. 第 61 回日本栄養改善学会学術総会. パシフィコ横浜 (神奈川). 平成 26 年 8 月 21 日.

福岡秀興. (基調講演) 「エピジェネティクスと GWAS からみた DOHaD 研究の最近の動向」. 第 3 回日本 DOHaD 研究会年会. (東京). 平成 26 年 7 月 25 日

福岡秀興 (シンポジウム) : DOHaD 研究の現状と今後. 第 50 回日本周産期・新生児医学会学術集会. シェラトン・グランデ (東京). 平成 26 年 7 月 14 日.

福岡秀興. (特別講演) : 危惧される若い女性の低栄養問題. 平成 26 年度日本フードスペシャリスト協会通常総会. アルカディア市ヶ谷 (東京). 平成 26 年 6 月 5 日.

福岡秀興. (シンポジウム) : 胎生期・新生児期の

環境の及ぼす精神疾患及び発達障害の素因形成.
第56回日本小児神経学会学術集会. アクトシティ
浜松 (静岡). 平成26年5月29日.

福岡秀興. :「妊婦栄養のたいせつさ」～成人病・
胎児期発症起源説より～. 第58回食品新素材研究
会. 糖業会館 (東京). 平成26年2月7日.

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

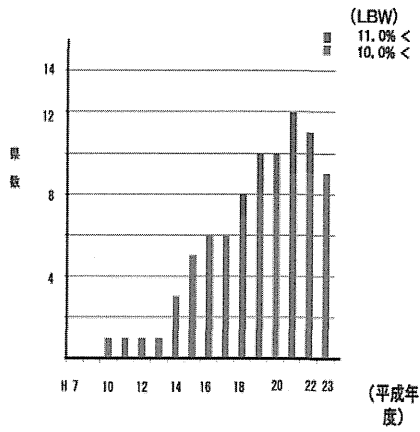
3.その他

特記すべきものなし。

付)

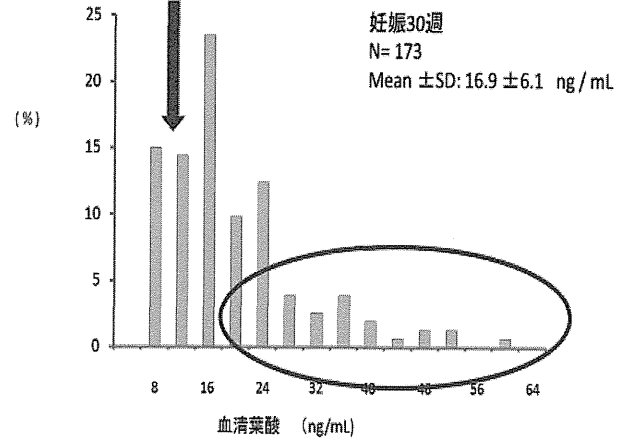
(図 1)

低出生体重児頻度10%超過県の推移



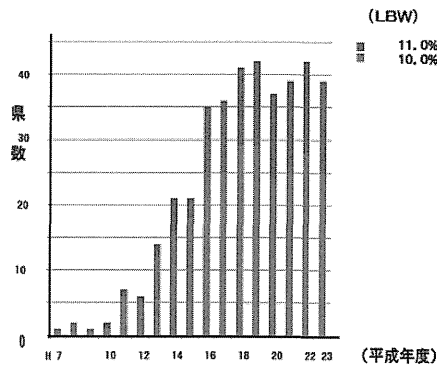
(図 4)

血清葉酸の濃度分布



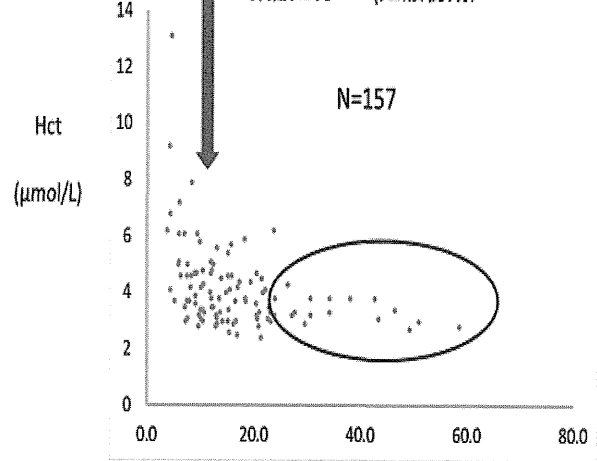
(図 2)

女兒低出生体重児10.0%超過県の推移



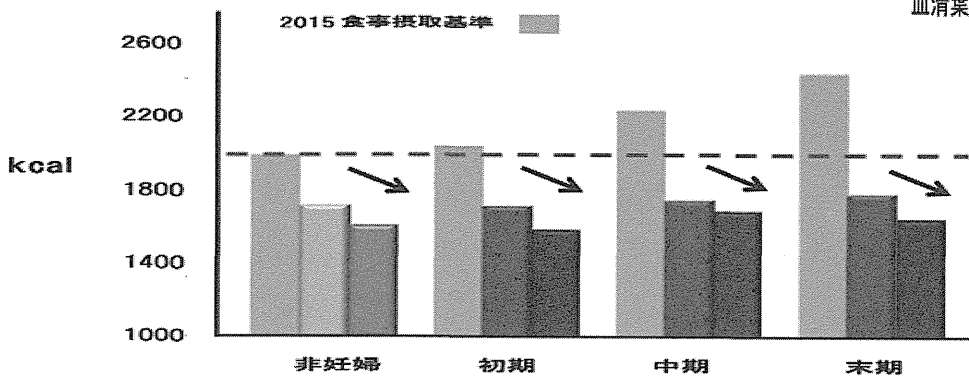
(図 5)

葉酸と総Hct (妊娠初期)



(図 3)

妊娠中の平均摂取カロリー



II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた
早産、妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の要因の分析

担当責任者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授
研究協力者 塩崎 有宏 富山大学附属病院産科婦人科 講師

研究要旨：2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、正期産児（症例数：581,952）の出生体重の変化を経年的に評価したところ、正期産児の体重のピークが38～39週と、やや早くなっており、単胎妊娠における平均出生体重はこの10年間で約30グラム減少していた。2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベース（症例数：680,777）を用いて検討したところ、分娩時母体年齢は30～34歳が最も多かった。また児の出生体重は30～34歳がピークであり、年齢が若くても高齢化しても児の出生体重は低下していた。妊娠高血圧（gestational hypertension）のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症（pre-eclampsia）のリスク因子は、初産、腎疾患であった。-1.5SD（標準偏差）未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出生していたことが明らかとなった。

A. 研究目的

- 1) 2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、正期産児（症例数：581,952）の出生体重の変化を経年的に評価することを目的とした（日本産科婦人科学会周産期委員会 中井章人先生との共同研究）。
- 2) 2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベース（症例数：680,777）を用いて、母体分娩時年齢が児の出生体重に及ぼす影響を評価すること、ならびに、母体年齢別の妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を評価することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを入手し、単胎妊娠のみを抽出した。分娩時妊娠週数の年次推移、単胎妊娠における平均出生体重の年次推移、出生日別の出生児体重の推移を評価した。
- 2) 2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを入手し、単胎妊娠における分娩時母体年齢と出生児数との関連性、単胎妊娠における分娩時母体年齢と児出生体重との関連性を評価し、母体年齢別妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を抽出した。

（倫理面への配慮）

日本産科婦人科学会周産期登録データベースは連結不可能匿名化されているので、個人情報情報の漏出にはつながらないが、その使用に当たっては、個人情報取り扱いに十分注意

した。

C. 研究結果

- 1) 2010年における正期産児の体重のピークが38～39週と、2001年の39～40週に比してやや早くなっていた。単胎妊娠における平均出生体重は2001年～2010年の10年間で約30グラム減少していた。
- 2) 分娩時母体年齢のピークは30～34歳であった（図1）。児の出生体重がピークとなる年齢も30～34歳で、30歳未満でも35歳以降でも出生体重が減少していた（図2）。妊娠高血圧のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産、腎疾患であった（表1）。男児妊娠に比べ、女児妊娠で妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。母体分娩時年齢が高いほど（図3）母体非妊時BMIが高いほど（図4）、母体分娩時BMIが高いほど（図5）、妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。

母体年齢別の妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を評価するために、2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、分娩時週数、胎児性別、経産回数、出生体重の情報を得て、胎児発育不全の程度を標準偏差で算出した。1例1例の手作業の入力のため、ここまでかなりの時間を要し、次年度には胎児発育不全（-1.5SD（標準偏差）未満、ならびに、-2.0SD未満）に関連する諸因子を同定できる見込みである。

図1 分娩時年齢と児数

日本産科婦人科学会 周産期登録データベース(2001~2011年)
単胎のみ、680,777症例

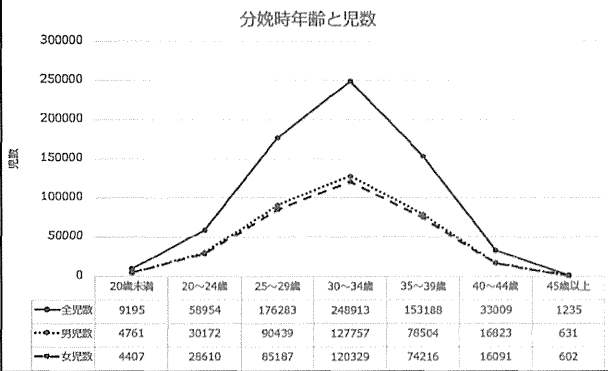


図4 非妊時BMIとPE発症率

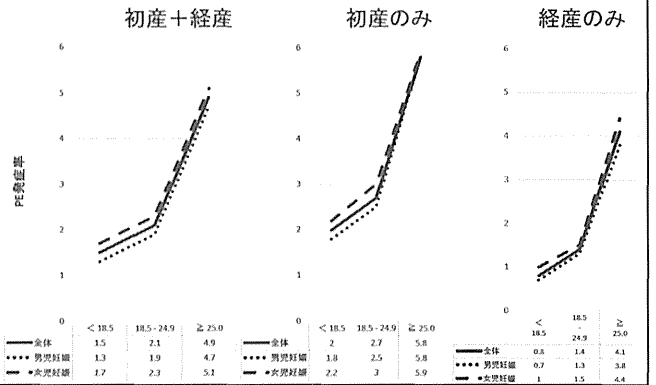


図2 分娩時年齢と児出生体重

日本産科婦人科学会 周産期登録データベース(2001~2011年)
単胎のみ、680,777症例

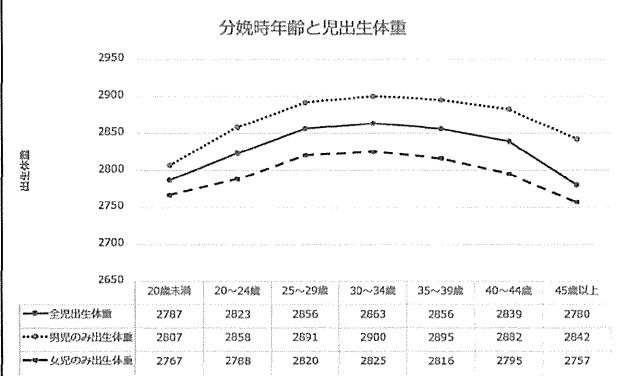


図5 分娩時BMIとPE発症率

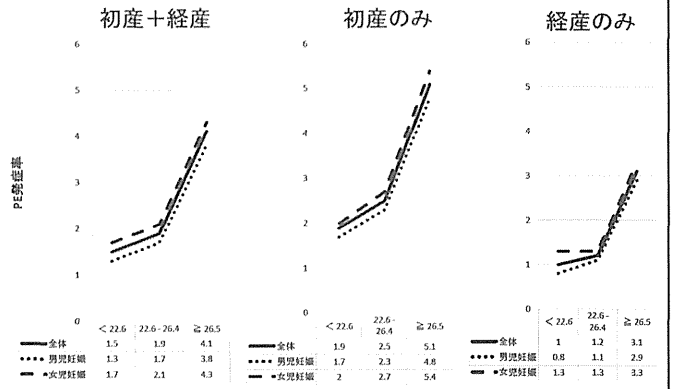


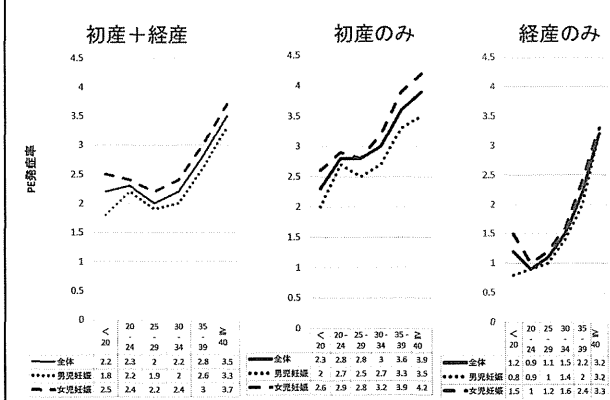
表1 分娩時年齢別 妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子

対象： 日産婦周産期データベース (2001~2011年)
単胎妊娠のみ、本態性高血圧症例を除外
目的変数： 妊娠高血圧 (GH)、妊娠高血圧腎症 (PE)
説明変数： これまでに報告されているリスク因子のうち検討できるもの：
分娩回数、妊娠中喫煙、非妊時体重、非妊時BMI、
分娩時体重、分娩時BMI、腎疾患、糖尿病、甲状腺疾患

GHとPEに対するリスク因子の影響を母体分娩時年齢別に層別解析 (ロジスティック回帰分析) (N = 324,626)

母体分娩時年齢	20歳未満	20~24歳	25~29歳	30~34歳	35~39歳	40歳以上
症例数	4,072	26,746	79,121	117,788	78,741	18,158
妊娠高血圧 (GH)	なし	初産	初産	初産 DM	初産 妊娠時喫煙	初産
妊娠高血圧腎症 (PE)	腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患

図3 母体年齢とPE発症率



D. 考察

新生児予後を不良にする因子として、早産と子宮内胎児発育不全 (fetal growth restriction:FGR) がある。FGRの中でも、妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension:PIH) (妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症) の合併は予後不良因子であることは周知の事実である。

今回の解析から、妊娠高血圧のリスク因子は初産と糖尿病、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産と腎疾患であることが判明したが、従来から報告されているリスク因子と一致していた。また妊娠高血圧腎症が女児妊娠に多いことは、我々のこれまでの報告 (2011年、2013年) と同じ結果であった。

今回1年間という短い期間のため、1.5SD (標準偏差) 未満、ならびに、-2.0SD未満の胎児発育不全児の抽出にかなりの時間を費やしてしまった。この理由として、標準偏差の計算には分娩時週数、出生児体重、胎児性別、経産回数を手入力しないと算出されないことがあげられた。現時点で約68万例の症例における手入力が終了しており、1.5SD (標準偏差) 未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出現していることが明らかとなっている。

今後、1.5SD (標準偏差) 未満、ならびに、-2.

0SD未満の胎児発育不全児における母体リスク因子についても検討していく必要がある。

E. 結論

2001年～2010年の10年間の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた検討では、この10年間で正常産児の体重のピークはやや早まり、分娩時母体年齢が30～34歳のときに児の出生体重が最大となり、それより年齢が若くても高齢化しても出生体重が減少していたことが明らかとなった。

また2001年～2011年の11年間の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた検討では、妊娠高血圧のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産、腎疾患であった。男児妊娠に比べ、女児妊娠で妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。-1.5SD(標準偏差)未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出生していたことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, Saito S. Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. *Am J Reprod Immunol*. (in press)
- 2) Inada K, Shima T, Ito M, Ushijima A, Saito S. Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol*.107:10-19, 2015.
- 3) Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Md. Moksed Ali, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod* 91:129, 2014.
- 4) Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, Saito S. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length

polymorphism analysis. *PLoS ONE*. 9:e111374, 2014.

- 5) Yoshida T, Takasaki I, Kanegane H, Inomata S, Ito Y, Tamura K, Makimoto M, Saito S, Yoshimoto Y, Miyawaki T. Intrauterine growth restriction modifies gene expression profiling in cord blood. *Pediatr Int*. 56:559-565, 2014.
- 6) Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T. Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 56:215-221, 2014.
- 7) Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia; the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol* 101-102: 80-88, 2014.
- 8) Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Saito S, Matsumoto N. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet* 85:592-4, 2014.
- 9) Shiozaki, A., Yoneda S., Nakabayashi M., Takeda Y., Takeda S., Sugimura M., Yoshida K., Tajima A., Manabe M., Akagi K., Nakagawa S., Tada K., Imafuku N., Ogawa M., Mizunoe T., Kanayama N., Itoh H., Minoura S., Ogino M., Saito S. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level, and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: A multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 53-61, 2014.

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

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

周産期母子医療センターネットワークデータベースに関する研究

担当責任者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター教授
研究協力者 藤村正哲 大阪府立母子保健総合医療センター名誉総長

研究要旨

<目的>周産期母子医療センターネットワークデータベースの構築と運営を通じて、わが国の周産期医療のさらなる向上を図る。

<方法>全国の総合あるいは地域周産期母子医療センターに入院する極低出生体重児を共通データベースに登録する。そして、このデータベースの解析から示される臨床指標を用いて、ハイリスク新生児の診療水準の向上を図る。さらに、今後より詳細な解析が可能のように、データベース内容の強化を図る。

<結果>2011年出生児では、参加施設は192、登録数は5288例となり、全国の約65%をカバーした。また、過去10年間で登録児の死亡退院率は約1/2に改善した。さらに、今後のデータベース解析の質を向上させるために、2015年出生児から登録対象を在胎期間32週未満および出生体重1500g以下と拡大した。

<考察>周産期ネットワークデータベースは順調に運営されているが、まだ参加していない施設が存在するので、さらなる拡大が必要である。一方、登録児の対象拡大により、より正確な解析が可能となる。

<結論>周産期ネットワークデータベース機能がさらに強化された。

A. 研究目的

わが国の周産期医療は、国際的に優れた水準にあるが、これは、国および地方自治体による周産期医療体制の整備と、産科および新生児の医学的管理の進歩の結果である。しかしながら、

児の死亡リスクが特に高い極低出生体重児の予後を見ると、未だ改善の余地がある。そこで、「周産期母子医療センターネットワーク」の構築に関する研究（研究代表者：藤村正哲）で全国の周産期母子医療センターを対象にした極低出生体重児のデータベースを2003年に構築し、蓄積されたデータの分析結果から、予後改善に必要な対策を講じてきた。現在このネットワークデータベースは、日本未熟児新生児学会

と共同で運営されている。本研究では、このネットワークデータベースの集積データの解析およびデータベース機能の強化を目的とした。

B. 研究方法

全国の総合あるいは地域周産期母子医療センターに入院する出生体重1500g以下の極低出生体重児を、入院患者共通データベースに登録する。そして、このデータベースで解析される臨床指標を用いて、参加施設のハイリスク新生児の診療水準の向上を図る。また、全国規模で極低出生体重児の予後データを解析する。

データベースの基本様式は、本邦の一部施設で既に利用されている平成7～9年度厚生省