

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等総合研究事業）
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パースコホート研究

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 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 2968 g 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 800 kcal 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Line1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(神奈川県) . 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

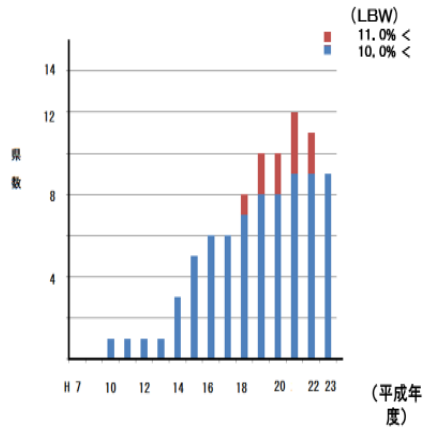
3. その他

特記すべきものなし。

付)

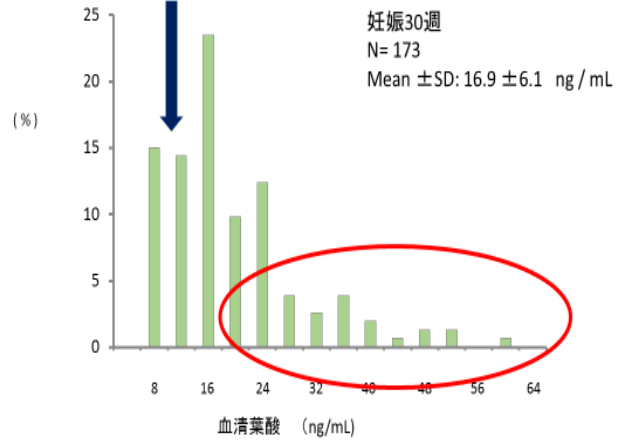
(図1)

低出生体重児頻度10%超過県の推移



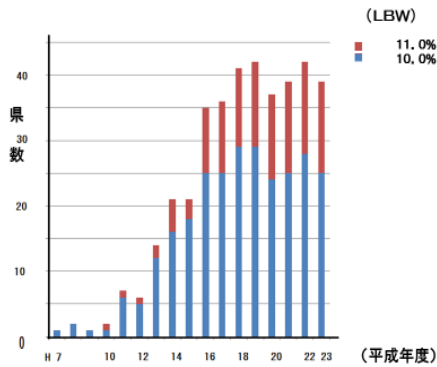
(図4)

血清葉酸の濃度分布



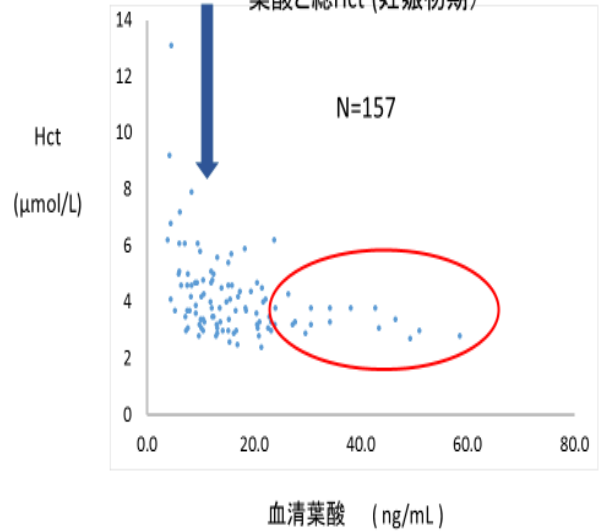
(図2)

女児低出生体重児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

