

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02901

研究課題名(和文)胎内から始める食育のための 妊娠期栄養とエピゲノム情報のデータベース構築

研究課題名(英文) Construction of a database of pregnant Japanese women, containing nutritional status, medical, and epigenome information, for nutrition education from early pregnancy period

研究代表者

永井 成美 (Nagai, Narumi)

兵庫県立大学・環境人間学部・教授

研究者番号：60364098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内で成長する胎児のエピゲノム情報は子宮内環境に影響されやすく、妊婦の体格や妊娠中の栄養状態が児のDNAメチル化に影響することが示唆されているが、ヒトにおける研究は少ない。そこで、母親の体格・栄養・妊娠中体重変動・検査・出産・児など妊娠と出産データベース(742名)を作成し、臍帯血(児)のDNAメチル化の網羅的解析を行った。その結果、妊娠前のやせと低出生体重児リスクとの関連、低社会経済的状況と低出生体重児リスクとの関連、妊婦のやせ・普通・肥満の体格による臍帯血(児)のエピゲノム情報の違いが明らかとなった。今後も非妊娠時からの食育や妊娠中の望ましい栄養摂取のための知見を提供する。

研究成果の概要(英文)：The epigenetic profile of the developing fetus is sensitive to environmental influence. Maternal body mass index (BMI) and nutrition has been shown to influence DNA methylation patterns in offspring, but research in humans is limited. Therefore, we developed a pregnancy and delivery database (n=742) and methylation levels in the cord blood of newborns were determined using the Illumina HumanMethylation450K Beadchip. The main findings are: 1) pre-pregnancy maternal BMI and the risk of low birth weight (LBW), 2) low socioeconomic status and the risk of LBW, 3) associations between maternal BMI groups and variations in newborn blood DNA methylation. Based on findings from this database, we will provide useful information for nutrition education pre- and during pregnancy.

研究分野：総合領域(生活科学・食生活学)

キーワード：栄養学 妊娠期栄養 遺伝子 エピゲノム 食育 女性のやせ DOHaD

1. 研究開始当初の背景

エピジェネティクスとは、胎児の遺伝子が子宮内環境に適応して後天的に働きが調整されるしくみのことである。特に、子宮内で成長する胎児のエピゲノム情報は子宮内環境に影響されやすく、妊婦の体格や妊娠中の栄養状態が児のDNAメチル化に影響することが示唆されているが、ヒトにおける研究は少ない。日本では妊娠可能年齢の女性のやせ・低出生体重児の割合が先進国中で最も高いが、妊娠前から妊娠期の連続した栄養データは少なく実態が不明であった。

2. 研究の目的

目的は、独立行政法人国立病院機構京都医療センター(以下、京都医療センターと記す)を受診する妊婦を対象として、妊娠前からの体格と栄養状態、胎児発育、出産アウトカム、胎児エピゲノム情報を内容とするデータベースを構築し、(1)妊娠前から妊娠中の体格(BMI)や栄養摂取状況が妊娠経過や胎児発育に及ぼす影響、および、(2)妊娠前から妊娠中の栄養摂取が胎児の生活習慣病関連遺伝子のエピゲノム変化に及ぼす影響を明らかにし、非妊娠時からの食育の重要性とその道筋を示すことであった。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

観察研究

(2) 倫理的配慮

個人情報保護や倫理的配慮に基づく研究計画書を作成し、京都医療センター倫理委員会の審査と承認を受けた(承認番号 15-020, 承認日: 2015年4月20日)。研究参加者にはインフォームド・コンセントを行い、研究参加同意書への署名を得た。

(3) 研究対象

研究参加者は、同センター産科婦人科を受診し、研究への同意が得られた791名であり、742名が研究期間内に出生した(研究終了者)。うち、700名より母体血(定期検診時採血の残血)、600名より児の臍帯血の提供を受けた。

(4) 方法

a. 外来での調査およびデータベース作成:

産科外来の診察待ち時間を利用して研究参加者に質問紙(生活習慣・食事等)への記入を依頼し、不明な部分は管理栄養士が聞き取りした。質問紙・診療録・助産録より、基本的属性、身体組成、体重歴、妊娠経過、初期・中期・後期の全期もしくははいずれかの期の栄養摂取状況(BDHQを使用)、胎児発育、周産期アウトカム情報を含む、データベースを作成した。

b. 母体血を用いた解析:

妊婦検診時採血の残血を回収し、血漿を栄養状態等の分析に用い、血球をDNA多型解析

に用いた。

c. 臍帯血(児)を用いたエピゲノム解析:

出産時に産科で採取された児の臍帯血を保存し、抽出したDNAより複数の生活習慣病関連遺伝子のメチル化解析を行った。

4. 研究成果

(1) データベース構築

当初計画(500名)を上回る、742名のデータベースを構築できた。うち、244名のデータには、妊娠初期・中期・後期の全期間の栄養調査データが揃っており、貴重なデータセットとなっている。

(2) データベースより得られた結果

a. 妊娠前の「やせ」と低出生体重児リスク

(雑誌論文5-5)

妊娠前の「やせ」は妊婦の約4人に1人にみられ、その約2割が自己の体型を過大に認識していた。妊娠前に「やせ」であった妊婦は、肥満や普通体格であった妊婦と比べて、妊娠中に体重が増加することへの受容性が高く、実際の体重増加量も多かったが、児の平均出生体重は最も少なかった(母親の妊娠前体格別出生体重、やせ: 2906g、普通: 2968g、肥満: 3242g)。以上の結果から、妊娠前から適正範囲の体重を維持することが望ましいと考えられる。

b. 低社会経済的状況と低出生体重児リスク

(雑誌論文5-8)

経済的に困窮する妊婦では、妊娠週数に比べて低体重の児の出生割合が高いことが明らかとなった。この傾向は低所得者に特徴的な喫煙を調整しても認められており、喫煙以外の要因の関与が考えられる。平成26年国民・健康栄養調査では、低世帯所得の世帯員では、肉・卵・野菜・果物の摂取が少なく、穀類の摂取が多いことが報告されていることから、低所得群の妊婦の食事内容が胎児発育に影響した可能性がある。

c. 妊娠中の食事パターンとLGA児出生

(国際肝臓病学会2018発表、投稿準備中)

小児から成人期における生活習慣病発症リスクとして、胎児期の栄養環境が報告されている。その栄養環境の指標のひとつとして、在胎期間別出生時体格標準値をもとに出生体重で区分した、Small for gestational age (SGA, <10th パーセンタイル)と Large for gestational age (LGA, >90th パーセンタイル)が用いられている。調査対照の妊婦のうち、LGA児を出産したのは全体の約9%であった。正出生体重児の母と比べると、LGA児の母は妊娠中の体重増加量が多いこと、妊娠後期において肝酵素の一つであるアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の値が高いことが明らかとなった。妊娠中の食事パターンに関しては、LGA児の母は妊娠後期に摂取エネルギー量が多く、低脂肪乳製品の摂取量

が少ないという食事パターンがみられた。また、食意識に関しては、野菜や魚類を意識的に摂取しようとする人が少ないこともわかった。以果より、LGA 児出生リスクと妊娠中の食事パターンには関連があることが示唆された。

d. 妊娠中食事パターン・非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) リスクと SGA・LGA 児出生との関連 (投稿準備中)

SGA もしくは LGA として出生した児では、思春期の NAFLD 発症リスクが高まるという知見がある。本データベースの解析からは、SGA 児、LGA 児ともに、それぞれ全出生数の約 9% にみられた。そこで、SGA 児、対照 (正出生体重児)、LGA 児それぞれの母親の、妊娠中の食生活・栄養摂取状況等がどうであったかを比較した。3 つのグループの母親の年齢、妊娠前体格 (BMI) には差がなかったが、LGA 児の母親では、妊娠中の体重増加量が多く、母自身の出生体重も高い傾向がみられた。また、妊娠中の食事に関して、SGA 児、LGA 児の母親ともに、「(妊娠中の食事について) 何も意識していない」と回答した割合が対照と比べて高かった。さらに、妊娠初期から後期にかけて、SGA 児の母親では生の野菜や魚の摂取量が多く (サラダや刺身など簡単に食べられるメニューが多いためと考えられた)、LGA 児の母親では麺類を中心とする炭水化物や脂質類の摂取量が多かった。加えて、LGA 児の母親には妊娠経過に伴いエネルギー摂取量が増加し、妊娠後期ではグループの中で最も高い値に達することもわかった。次世代の NAFLD 発症予防という観点からも、妊娠中の食事や体重増加を適切にするための指導や栄養教育の必要性が示唆された。

(3) 母体血サンプルの解析

生活習慣関連遺伝子の中でも、脂質代謝関連に着目して多型解析を行い、約 500 名の母体血液サンプルの解析を終了した。

今後データベースを用いて、妊娠中の栄養情報や児の出生アウトカム等と脂質遺伝子多型の関連について検討を進める。

(4) エピゲノム解析

低出生体重児に特徴的な DNA メチル化部位を網羅的解析により特定した。

(投稿準備中)

低出生体重児において、免疫システム系、DNA 代謝・修復系、および器官形成・成長にかかわる遺伝子群に高メチル化がみられた。

なかでも興味深い知見は、機能的成熟期とみなされる正期産の低出生体重児において、免疫システム系および DNA 代謝・修復系の遺伝子に高メチル化状態が認められたことである。高メチル化が認められた遺伝子の中には、インターロイキン産生機序にかかわる遺伝子や細胞周期にかかわるとされる遺伝子も含まれており、低出生体重児は、免疫・炎

症・腫瘍形成にいたる一連の過程における潜在的リスクを持っている可能性が示唆された。また、このような低出生体重児は、妊娠前体格が「やせ」で、不十分な妊娠中体重増加がみとめられる母体より出生していることも明らかとなった。以上は、妊娠期・胎児期栄養の重要性の根拠を示す新規で貴重なデータである。

主要な研究成果を(1)~(4)に挙げた。

本データベース固定後に行う新たな解析により、妊娠前~妊娠中のどの時期の栄養状態やライフスタイルが、生活習慣病関連遺伝子のエピゲノム変化や、妊娠経過・胎児発育・周産期イベントなどに対してインパクトを与えるのかについて、栄養素や食品レベルでの詳細な検討を進める。本研究の最終目的である、健やかな次世代を産み育てるための、妊娠前から妊娠中にかけての食事やライフスタイルの提案と食育に向けて、そのエビデンスとなるデータを今後も公表していく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

1. 能瀬陽子, 林 育代, 藤永莉奈, 鈴木麻希, 小谷和彦, 永井成美. 寮で生活する女子高校生の朝型-夜型指向性と朝の胃運動, バイタル指標との関連. 栄養学雑誌 76(6): 157-164, 2016

2. 永井成美, 若年期のやせの弊害. 子どもの発育発達 (日本発育発達学会誌) 14(3): 210-218, 2016 (2016年10月)

3. Nose Y, Fujinaga R, Suzuki M, Hayashi I, Moritani T, Kotani K, Nagai N. Association of evening smartphone use with cardiac autonomic nervous activity after awakening in adolescents living in high school dormitories. Child's Nervous System, 33(4), 653-658, 2017. DOI: 10.1007/s00381-017-3388-z

4. Yamaguchi M, Kotani K, Tsuzaki K, Motokubota N, Komai N, Sakane N, Moritani T, Nagai N. The CLOCK 3111T/C single nucleotide polymorphism and daytime fluctuations of gastric motility in healthy young women: a preliminary study. Chronobiol Int. 34 (10) 1-5, 2017, DOI: 10.1080/07420528.2017.1373660

5. 林 育代, 鈴木麻希, 能瀬陽子, 湊 聡美, 住友 文, 二連木晋輔, 津崎こころ, 坂根直樹, 住友 理浩, 高倉 賢二, 永井成美. 日本人妊婦における妊娠前の体格, 体型認識と妊娠中の体重増加との関連, 肥満研究 23(3): 233-240, 2017

6. 永井成美, 湊 聡美, 林 育代. 若い女

性のやせの背景とその健康影響．肥満研究
(印刷中)

7. 能瀬陽子, 是兼有葵, 小谷和彦, 永井成美. 短時間睡眠は学生寮で生活する高校生の起床後の低い交感神経活動と関連する. 小児保健研究 (印刷中)

8. Hayashi I, Takakura K, Yamaguchi K, Kawasaki K, Sumitomo M, Suzuki M, Sumitomo A, Minato S, Nose Y, Nagai N, Sakane N. Impact of socioeconomic status on adverse maternal, delivery and birth outcomes in Japan: An observational case control single-center cohort study, BMC central (査読中)

9. Minato S, Sakane N, Kotani K, Nirengi S, Hayashi I, Suganuma A, Yamaguchi K, Takakura K, Nagai N. Prevalence and risk factors of elevated liver enzymes in Japanese women with polycystic ovary syndrome. Frontiers in Endocrinology (査読中)

〔学会発表〕(計3件)

1. 永井成美, 林育代, 鈴木麻希, 能瀬陽子, 湊聡美, 住友文, 二連木晋輔, 津崎こころ, 小谷和彦, 坂根直樹. 妊娠前の体格やボディイメージと妊娠中の体重増加量との関連. 第60回日本肥満学会学術集会, 東京ファッションタウン (東京都江東区有明), 10/7-10/8, 2016

2. Minato S, Sakane N, Hayashi I, Suzuki M, Nose Y, Nirengi S, Narumi N. Maternal dietary patterns and the risk of large-for-gestational age births. International Liver Congress 2018, April 11-15, 2018, Paris, France

3. 林育代, 山口建, 川崎薫, 山村幸, 小椋恵利, 松坂優, 高倉賢人, 江本郁子, 宇治田麻里, 高尾由美, 高倉賢二, 小西郁生. 正期産低出生体重児では免疫, DNA代謝, 器官形成関連遺伝子が高メチル化される. 第54回日本周産期・新生児医学会, 東京国際フォーラム (東京都千代田区), 7/8-7/10, 2018

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://researchmap.jp/read0070050>

<https://kyodb.hq.u-hyogo.ac.jp/staff/sh>

se/nagai/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永井 成美 (NAGAI NARUMI)

兵庫県立大学 環境人間学部・教授

研究者番号: 60364098

(2) 研究分担者

坂根 直樹 (SAKANE NAOKI)

独立行政法人国立病院機構 (京都医療センター臨床研究センター) 臨床企画運営部・

予防医学研究室・研究室長

研究者番号: 40335443