

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：34309

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K01755

研究課題名(和文) 卵巣予備能に影響する胎内環境要因の解明

研究課題名(英文) Examination of Environmental Factors in Utero that Influence Ovarian Reserve

研究代表者

上澤 悦子 (KAMISAWA, ESTUKO)

京都橘大学・看護学部・教授

研究者番号：10317068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：早産または低出生児で出生した女性と正常産かつ正常体重児で出生した女性のAMHレベルを年齢補正を加えた上で、後方視的に比較検討した。所属施設倫理審査委員会の承認受け、2017年9月～2019年3月、8か所のART施設に受療中の早産または低出生児で出生した女性358件を対象とした。有効回答数353例、AMHレベルは、出生時体重2500g以上で 3.93 ± 0.01 ng/ml、2500g未満で 3.46 ± 0.18 ng/ml、年齢別AMH normogramsでも有意差はなかった。しかし、在胎週数32週未満($n=172$)の女性のAMHは 2.73 ± 0.24 ng/mlと有意に低い結果であった($p < .05$)、

研究成果の学術的意義や社会的意義

S.kallio(2011)は、早産児は正常産児にくらべ、胎内での原始卵胞の形成が少ない可能性を報告した。本研究結果も同様な結果を示した。在胎週数32週未満の早産で出生した女性の胎内環境が卵胞発育になんらかの影響を与え卵巣予備能が低レベルとなる可能性が示唆された。これらの結果は、女性のプレコンセプションケアにおける情報として有効であり、これらの知識を公表することに社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：A retrospective study was held comparing the age-adjusted AMH level of women who underwent preterm labor or gave birth to low birthweight infants against women who gave birth to normal birthweight infants in full term labor. Upon receiving approval by the ethical review committee of the affiliated institution, between September 2017 and March 2019 the study observed 358 women receiving medical treatment at 8 ART facilities who underwent preterm labor or gave birth to low birthweight infants.

The AMH levels were as follows, with no significant difference in AMH normograms by age: 3.93 ± 0.01 ng/ml for birthweight over 2500g, 3.46 ± 0.18 ng/ml for birthweight below 2500g. However, the AMH level of women whose infants' gestational age was less than 32 weeks ($n=172$) showed significantly lower results ($p < .05$) of 2.73 ± 0.24 ng/ml.

研究分野：生殖看護

キーワード：AMH DOHaD概念 エピジェネクス 在胎週数

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

女性の妊孕性に大きく関わる卵巣予備能は、加齢による卵巣内の貯蔵原始卵数の減少が大きな要因である。卵巣予備能の指標マーカーはアンチミュラーリアンホルモン (AMH: Anti-Mullerian Hormone) で計測でき、低卵巣機能のカットオフ値は 1.77ng/ml とされている。それらの関与因子として、加齢のみならず、子宮内膜症やがん治療の影響も明らかになっている。一方、S.kalliol(2011)は、早期早産女児の出生 3 か月後の AMH 値は、後期早産児や正常産児に比較し有意に低値であったと報告した。また、胎児期の胎内環境 (特に母親の周産期合併症や体重増加率) が成長後の健康状態に影響を与えるという Barker 仮説 (1986) および DOHaD 概念(2004)が発表され、遺伝子修飾としてのエピジェネティクスが注目されているが、未だ、次世代の生殖機能への影響についての研究はほとんど認められない。申請者ら (2015)は、女性 2400 名の卵巣予備能と出生時状態について後方視的分析した結果、出生週数 32 週以上の後期早産を含む正常産での出生群は平均 AMH 値 3.53ng/ml、在胎 32 週以前の早期早産の出生群は平均 AMH 値 3.45ng/ml と低レベルであり、出生時体重が 2500g 以上の正常体重児群は平均 AMH 値 3.93ng/ml、低出生体重児群の平均 AMH 値 3.22ng/ml と有意 ($p < .001$) に低レベルであることを報告した。その結果からは、正常産女児に比べ早期早産女児の胎児期での小胞状卵胞数の形成が少ない可能性が示唆され、早期早産で出生した女性は将来にわたる妊孕性に影響がある可能性があるというエピジェネティクスの関連も示唆された。しかしながら、これらの研究では早産群の症例数が少なく、傾向を明らかにしたのみであった。このような母娘間の要因である世代間妊孕性に関する研究結果は国内ではもちろん海外での研究報告例は皆無であり、科学的信頼性・妥当性を得るためにも重要な研究と考えた。

本研究の意義は、Barker 仮説 (1986) および DOHaD 概念(2004)では、胎児にとってストレスフルな胎内環境が将来の成人病発症や精神疾患の発症につながるなどの個体の将来の健康に影響するエピジェネティクスは言及しているが、次世代の健康に影響する生殖機能への影響は言及していない。そのため、これらが明らかになることは、現在、出生数の約 1 割を占める早産や低出生体重児で出生した女性の将来の妊孕性を予測できる根拠になり、子どもを希望する男女の生殖の QOL に寄与できる。

2. 研究の目的

早産や低出生体重で出生した女性を対象者として、それらの胎内環境要因が成人期の卵巣予備能にどのように影響しているかを明らかにすることである。

3. 研究の方法

研究デザイン：後方視的因子探索研究

研究期間：2017 年 9 月～2020 年 3 月末

データと分析方法：わが国の 8 か所の JISART 施設に受療中の早産および低出生児で出生した 20 歳から 50 歳未満の女性、約 1000 名を対象とした。年齢と AMH パーセントイル別の関連を統計学的分析および AMH normograms から比較分析した。早産 (妊娠 37 週未満での出生) または低出生体重児 (2500g 未満) で出生した早産群女性 1000 名の AMH レベルと正常産 (妊娠 37 週以上) や正常体重児 (2500g 以上 4000g 未満) の正常産群で出生したコントロール群女性 2004 例の AMH レベルを年齢等を補正して両群の AMH 値を比較した。その他の取得データは、対象者の既往歴 (特に婦人科疾患・がん治療の有無)、月経歴、出生週数 (32 週未満、32～36 週)、出生時体重 (2499～2000g・1999～1500g・1499～1000g・999g～) AMH 値とした。

倫理的配慮は、所属大学 (福井大学および京都橘大学) の両施設の倫理審査委員会の承認を受けて口頭と書面での説明を行い、書面による同意を得て実施した。

4. 研究成果

有効回答数 353 例を対象にした。AMH レベルは、女性の出生時体重 2500g ($n=60$) 以上群 ($n=60$) の平均 AMH は、 $3.51 (\pm 3.24)$ ng/ml、1500g～2500g 未満群 ($n=253$) の平均 AMH は、 $3.27 (\pm 3.45)$ ng/ml、1500g 未満群 ($n=28$) の平均 AMH は $4.09 (\pm 3.23)$ ng/ml であり、女性の出生時体重と AMH 値には有意差は認めなかった。さらに在胎週数別と AMH レベルとの関連は、28 週未満群 ($n=11$) の平均 AMH $3.42 (\pm 4.24)$ ng/ml、28 週～32 週未満群 ($n=172$) の平均 AMH: $2.73 (\pm 3.18)$ ng/ml、32 週～37 週未満群 ($n=76$) の平均 AMH: $4.78 (\pm 3.43)$ ng/ml、37 週以上群 ($n=42$)

の平均 AMH は:4.75(±3.56)ng/ml であり、28 週～32 週未満群 (n=172)での AMH レベルは、それ以上の在胎週数よりも有意に低い結果であった (p < .05)(図 1)。

女性の在胎週数 32 週未満群 (n=183)の平均 AMH2.77 (±3.24) ng/ml であり、在胎週数 32 週以上群 (n=118)の平均 AMH4.78(±3.36)ng/ml であり、有意差が認められた(t=5.16 p=.000)。

さらに、年齢層別の 2500g 未満および 32 週未満の未熟産と成熟産群の AMH 値の比較では、20 歳代のみ、未熟産で出生した女性群は成熟産で出生した女性群と比較し、有意に AMH 値は低値であったが、30 歳を超えると関連は認めなかった (表 1)

図 1 女性の出生週数群と AMH 値

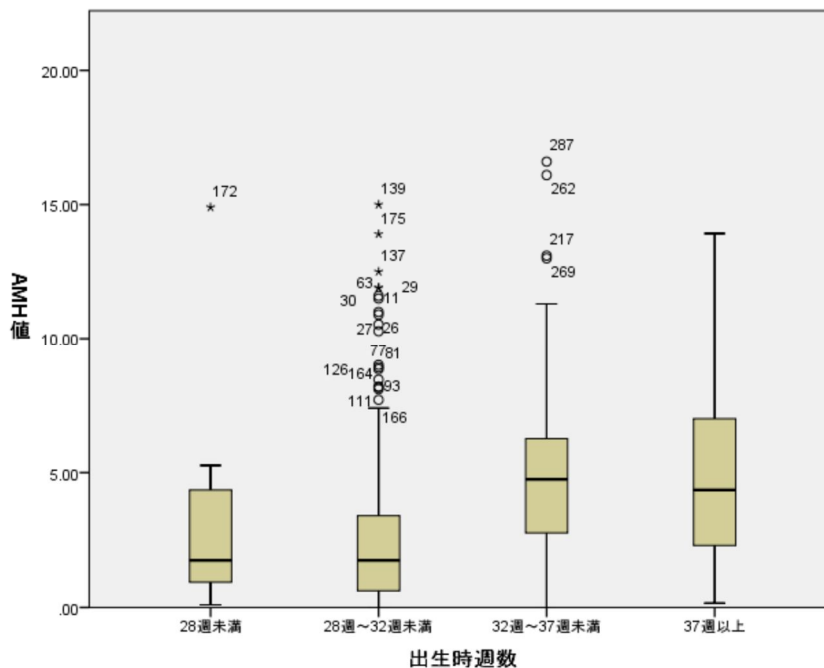


表 1 在胎週数 32 週未満群と在胎週数 32 週群との AMH 値の比較

	平均AMH	有意確率
未熟産全体	3.74	0.000
成熟産全体	5.15	
20歳代前半未熟産	5.74	0.038
20歳代前半成熟産	7.13	
20歳代後半未熟産	5.43	0.000
20歳代後半成熟産	6.6	
30歳代前半未熟産	4.38	0.730
30歳代前半成熟産	4.6	
30歳代後半未熟産	3.46	0.278
30歳代後半成熟産	4.13	
40歳代前半未熟産	1.5	0.184
40歳代前半成熟産	1.9	
40歳代後半未熟産	1.43	0.080
40歳代後半成熟産	0.62	

低出生体重児と正常体重児で出生した女性では AMH レベルに差がないものの、出生週数 32 週未満の早産かそれ以上の在胎週数とには有意差があった結果は、kallio の報告を裏付ける結果であった。出生時体重の影響はなく、在胎週数 32 週未満の女性の AMH 値は、それ以上の在胎週数での女性の AMH 値と比較し有意に低値であったことは、S.kallio が報告した原始卵胞形成数が少ないことが影響している可能性を裏付ける結果であった。また、20 歳代の年齢層のみ、未熟産での出生女性群は、成熟産での出生女性群に比較し、有意に AMH 値が低値だったことは、20 歳代では卵巣疾患等の影響が未だ少ない状態で、胎内環境との関連性が考えられた。これらの結果は、日本人女性のプレコンセプションケアおよび妊活教育における妊孕能関連要因の新しい知見として、説明すべき内容である。さらに、D0HaD の視点から、未熟産で出生した女性では初経と閉経年齢の早期化のリスクの関連研究もあり、それらも今後検討する必要がある。

以上から、在胎週数 32 週未満で出生した女性の AMH は有意に低い結果であったことは、在胎 32 週未満の早産で出生したことが、女性の原始卵胞数および発育になんらかの影響を与え卵巣予備能が低レベルとなる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上澤悦子、折坂誠、中山美由紀、立木都、村上貴美子、塩沢直美、藤島由美子、長木美幸、枝元直子、小松原千昌
2. 発表標題 卵巣予備能に関連する胎内環境要因の解明
3. 学会等名 日本生殖医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中山 美由紀 (NAKAYAMA MIYUKI) (70327451)	大阪府立大学・看護学研究科・教授 (24403)	
研究分担者	折坂 誠 (ORISAKA MAKOTO) (80324143)	福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・講師 (13401)	
研究分担者	川内 博人 (KAWAUCHI HIROHITO) (90152917)	北里大学・医学部・講師 (32607)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------