

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10160

研究課題名(和文) 極低出生体重児における慢性腎臓病発症のリスクファクターの検討 —全国疫学調査—

研究課題名(英文) risk factors of the subsequent chronic kidney disease in very low birth weight infants

研究代表者

上村 治 (Uemura, Osamu)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：10511644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：極低出生体重(VLBW、体重が1500g未満で出生)が小児期以降に慢性腎臓病となることは知られているが、早産、子宮内発育遅延(IUGR)、あるいは新生児期のストレスのいずれが慢性腎臓病の最大の危険因子であるかを検討した。日本の周産期母子医療センターで管理されたVLBWの児446人(平均年齢 $5.8 \pm 2.6$ 歳、男児253人、女児193人)を対象とした全国的なコホート研究を共分散構造分析という手法で解析した。IUGR > 新生児期のストレス > 早産の順で重要な危険因子であることを示した。産科医は胎児の成長制限を監視し、新生児科医が新生児のストレスを最小限に抑えることがVLBWの腎予後に重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、極低出生体重の小児が慢性腎臓病となることに対して、子宮内発育遅延(IUGR) > 早産 > 新生児期のストレスの順で重要な危険因子であることが判明した。また新生児期のストレスでは、急性腎不全や晩期循環不全が重要な因子であることも分かった。産科医は妊娠中の過度なダイエットなどによる胎児の成長制限を監視して妊婦の指導を行い、また出生後は新生児科医が新生児のストレスを最小限に抑えること(特に急性腎不全や晩期循環不全の予防や治療)がVLBWの腎予後に重要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Chronic kidney disease (CKD) in young adults is linked to preterm birth and intrauterine growth restriction (IUGR). Which bring a higher risk of progression to chronic kidney damage in children with very low birth weight (VLBW), prematurity, IUGR, or stress during the neonatal period? This is the nationally historical cohort study in children with VLBW cared for in perinatal medical centers in Japan. The primary endpoint was estimated glomerular filtration rate (eGFR) at age over 3.0 years. A structural equation model was used to examine the pathologic constitution. The 446 children with VLBW included 253 boys and 193 girls, of mean age  $5.8 \pm 2.6$  years at last encounter. Pathway analyses showed that intrauterine malnutrition contributed more to chronic kidney damage than stress during the neonatal period > prematurity. This emphasizes the need for obstetricians to monitor for fetal growth restriction and neonatologists to minimize neonatal stress to prevent CKD in later life.

研究分野：腎臓小児科学

キーワード：極低出生体重 子宮内発育遅延 新生児期ストレス 慢性腎臓病 糸球体濾過量推算式 新生児急性腎不全 晩期循環不全 妊婦指導

### 1. 研究開始当初の背景

極低出生体重 (VLBW) はその後の慢性腎臓病 (CKD) への進行のリスクが高いことが知られている。そのリスクの要因として、早産、子宮内発育遅延 (IUGR)、新生児期のストレスのいずれが最も重要なのかは知られていない。

### 2. 研究の目的

VLBW の小児において、早産そのものよりも新生児期のストレスや IUGR が将来の CKD の直接的なリスク因子ではないかと仮説を立てた。日本におけるコホート研究によって、この仮説が正しいのか、新生児期のストレスの中で何がリスクなのかを示すことを目的とした。

### 3. 研究の方法

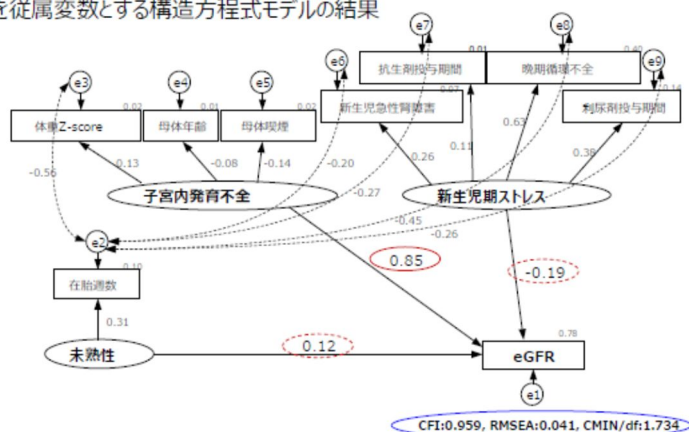
日本の周産期母子医療センターで治療された VLBW の小児 (3 歳以上) の全国的なコホート研究である。予測因子は、新生児期の 3 つの潜在変数 (未熟児, IUGR, および新生児期のストレス) および 8 つの観察変数 (妊娠年齢, 出生体重の Z スコア, 母親の年齢, 抗生物質治療期間, 利尿薬による治療期間, 母親の喫煙, 遅発循環崩壊および腎臓機能不全) とした。主要評価項目は、3 歳以上の最終観察時点での推算糸球体濾過率 (eGFR) とした。共分散構造分析を用いて CKD を引き起こす構造を解析した。

### 4. 研究成果

(1) VLBW の 446 人の小児 (平均年齢 5.8 歳, 男子 253 人 女子 193 人, eGFR 111.7 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) を対象とした。

(2) 共分散構造分析によると、子宮内栄養失調 ( $\beta = 0.85$ ) は、新生児期 ( $\beta = -0.19$ ) および未熟児 ( $\beta = 0.12$ ) のストレスよりも慢性腎臓障害に寄与し、新生児期のストレスにおいて腎臓機能不全および遅発性循環崩壊が重要な観察変数であった。

eGFR を従属変数とする構造方程式モデルの結果



(3) 8 つの観測変数を使用して感度解析として行った重回帰分析では、出生体重の Z スコア (標準化係数=0.157、 $p=0.007$ )、母親の喫煙 (標準化係数=-0.115、 $p=0.014$ )、新生児急性腎不全 (標準化係数=0.112、 $p=0.021$ ) がこの順序で有意なリスク因子となり、共分散構造分析を支持する結果となった。

(4) IUGR は、VLBW の小児の慢性腎臓病の最も重要なリスク因子であった。新生児急性腎不全と晩期循環不全は、新生児期のストレスの中では重要なリスク因子であった。このことは、産科医が胎児の成長制限を監視し、新生児のストレスを最小限に抑えてその後の小児の CKD を防ぐ

必要がある。

<引用文献>

1. Hibino S, Abe Y, Watanabe S, Yamaguchi Y, Nakano Y, Tatsuno M, Itabashi K (2015) Proteinuria caused by glomerular hypertension during adolescence associated with extremely premature birth: a report of two cases. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 30:1889-1892.
2. Hirano D, Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M (2016) Association between low birth weight and childhood-onset chronic kidney disease in Japan: a combined analysis of a nationwide survey for paediatric chronic kidney disease and the National Vital Statistics Report. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31:1895-1900.
3. Khalsa DD, Beydoun HA, Carmody JB (2016) Prevalence of chronic kidney disease risk factors among low birth weight adolescents. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31:1509-1516.
4. Asada N, Tsukahara T, Furuhashi M, Matsuoka D, Noda S, Naganuma K, Hashiguchi A, Awazu M (2017) Polycythemia, capillary rarefaction, and focal glomerulosclerosis in two adolescents born extremely low birth weight and premature. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 32:1275-1278.
5. Keijzer-Veen MG, Schrevel M, Finken MJ, Dekker FW, Nauta J, Hille ET, Frölich M, van der Heijden BJ (2005) Microalbuminuria and lower glomerular filtration rate at young adult age in subjects born very premature and after intrauterine growth retardation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 16:2762-2768.
6. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, Damgaard IN, Mau Kai C, Olgaard K, Main KM (2005) Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney international* 68:731-740.
7. Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, Simeoni U, Allegaert K, Vikse BE, Steegers EA, Adu D, Montini G, Remuzzi G, Brenner BM (2017) A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet (London, England)* 390:424-428.
8. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S (2009) The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 24:142-148.
9. Starzec K, Klimek M, Grudzień A, Jagła M, Kwinta P (2016) Longitudinal assessment of renal size and function in extremely low birth weight children at 7 and 11 years of age. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 31:2119-2126.
10. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y,

- Kaneko T, Honda M (2014) Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology* 18:626-633.
11. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M (2015) Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate. *Clinical and experimental nephrology* 19:683-687.
  12. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K (2019) Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 365:l1346.
  13. Selewski DT, Hyatt DM, Bennett KM, Charlton JR (2018) Is acute kidney injury a harbinger for chronic kidney disease? *Current opinion in pediatrics* 30:236-240.
  14. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T (2011) Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clinical and experimental nephrology* 15:694-699.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Gotoh Yoshimitsu, Shishido Seiichiro, Hamasaki Yuko, Watarai Yoshihiko, Hattori Motoshi, Miura Kenichiro, Ishizuka Kiyonobu, Fujita Naoya, Saito Kazuhide, Nakagawa Yuki, Hotta Kiyohiko, Hataya Hiroshi, Hamada Riku, Sato Hiroyuki, Kitayama Hirotsugu, Ishikura Kenji, Honda Masataka, Uemura Osamu	4. 巻 Feb 28
2. 論文標題 Kidney function of Japanese children undergoing kidney transplant with preemptive therapy for cytomegalovirus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplant Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 :e13271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/tid.13271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hibino S, Uemura O, Uchida H, Majima H, Yamaguchi R, Tanaka K, Kawaguchi A, Yamakawa S, Fujita N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Solute Clearance and Fluid Removal: Large-Dose Cyclic Tidal Peritoneal Dialysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ther Apher Dial	6. 最初と最後の頁 180-186.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kasahara K, Gotoh Y, Kuroyanagi Y, Nagano C, Yamakawa S, Tanaka K, Takeda A, Uemura O.	4. 巻 71
2. 論文標題 Steroid- and immunosuppressant-based protocol of Henoch-Sch&ouml;nlein purpura nephritis without angiotensin inhibitors in the acute phase: case series with correlation to histology.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Minerva Pediatr	6. 最初と最後の頁 EPUB
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/S0026-4946.18.05324-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hibino S, Uemura O, Uchida H, Majima H, Yamaguchi R, Tanaka K, Kawaguchi A, Yamakawa S, Fujita N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Solute Clearance and Fluid Removal: Large-Dose Cyclic Tidal Peritoneal Dialysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ther Apher Dial	6. 最初と最後の頁 180-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.12765.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagai Y, Nomura K, Nagata M, Kaneko T, Uemura O.	4. 巻 12
2. 論文標題 Children's Perceived Competence Scale: reevaluation in a population of Japanese elementary and junior high school students.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Child Adolesc Psychiatry Ment Health	6. 最初と最後の頁 EPUB
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13034-018-0241-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota W, Honda M, Okada H, Hattori M, Iwano M, Akioka Y, Ashida A, Kawasaki Y, Kiyomoto H, Sako M, Terada Y, Hirano D, Fujieda M, Fujimoto S, Masaki T, Ito S, Uemura O, Gotoh Y, Komatsu Y, Nishi S, Maru M, Narita I, Maruyama S.	4. 巻 22
2. 論文標題 A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases: providing adequate medical care in adolescence and young adulthood.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 743-751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1589-8.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamakawa S, Nagai T, Uemura O.	4. 巻 60
2. 論文標題 Down syndrome and mild kidney dysfunction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatr Int	6. 最初と最後の頁 391-393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13525.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura O, Iwata N, Nagai T, Yamakawa S, Hibino S, Yamamoto M, Nakano M, Tanaka K.	4. 巻 7
2. 論文標題 Influence of thyroid function on glomerular filtration rate and other estimates of kidney function in two pediatric patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CEN Case Rep	6. 最初と最後の頁 169-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-018-0320-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gotoh Y, Uemura O, Ishikura K, Sakai T, Hamasaki Y, Araki Y, Hamda R, Honda M	4. 巻 22
2. 論文標題 Validation of estimated glomerular filtration rate equations for Japanese children.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 931-937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-018-1529-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura O, Ishikura K, Gotoh Y, Honda M.	4. 巻 22
2. 論文標題 Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2 years.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 483-484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1460-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Osamu, Iwata Naoyuki, Nagai Takuhito, Yamakawa Satoshi, Hibino Satoshi, Yamamoto Masaki, Nakano Masaru, Tanaka Kazuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Influence of thyroid function on glomerular filtration rate and other estimates of kidney function in two pediatric patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 169 ~ 173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-018-0320-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Osamu, Ishikura Kenji, Gotoh Yoshimitsu, Honda Masataka	4. 巻 22
2. 論文標題 Creatinine-based estimated glomerular filtration rate for children younger than 2?years	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 483 ~ 484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1460-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Osamu, Nagai Takuhito, Yamakawa Satoshi, Kaneko Tetsuji, Hibi Yoshiko, Yamasaki Yasuhito, Yamamoto Masaki, Nakano Masaru, Iwata Naoyuki, Hibino Satoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Erratum to: Assessment of kidney function in children by enzymatic determination of 2-h or 24-h creatinine clearance: comparison with inulin clearance	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1141 ~ 1141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1445-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hibino Satoshi, Takeda Asami, Nishino Ichizo, Iwata Naoyuki, Nakano Masaru, Tanaka Kazuki, Yamakawa Satoshi, Nagai Takuhito, Uemura Osamu	4. 巻 56
2. 論文標題 Severe Glomerular Endothelial Injury Associated with a Short D4Z4 Repeat on Chromosome 4q35	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1849 ~ 1853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.56.7441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroyanagi Yoshiyuki, Gotoh Yoshimitsu, Kasahara Katsuaki, Nagano China, Fujita Naoya, Yamakawa Satoshi, Yamamoto Masaki, Takeda Asami, Uemura Osamu	4. 巻 22
2. 論文標題 Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 413 ~ 419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-017-1444-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Osamu, Yokoyama Hitoshi, Ishikura Kenji, Gotoh Yoshimitsu, Sato Hiroshi, Sugiyama Hitoshi, Honda Masataka, Matsuo Seiichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Performance in adolescents of the two Japanese serum creatinine based estimated glomerular filtration rate equations, for adults and paediatric patients: A study of the Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry from 2007 to 2013	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 494 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/nep.12982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 Nakano Masaru, Uemura Osamu, Honda Masataka, Ito Tetsuya, Nakajima Yoko, Saitoh Shinji	4. 巻 82
2. 論文標題 Development of tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Research	6. 最初と最後の頁 237 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/pr.2017.56	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamasaki Yasuhito, Uemura Osamu, Nagai Takuhito, Yamakawa Satoshi, Hibi Yoshiko, Yamamoto Masaki, Nakano Masaru, Kasahara Katsuaki, Bo Zhang	4. 巻 59
2. 論文標題 Pitfalls of diagnosing urinary tract infection in infants and young children	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 786 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.13292	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uemura Osamu, Ishikura Kenji, Kaneko Tetsuji, Hirano Daishi, Hamasaki Yuko, Ogura Masao, Mikami Naoaki, Gotoh Yoshimitsu, Sahashi Takeshi, Fujita Naoya, Yamamoto Masaki, Hibino Satoshi, Nakano Masaru, Wakano Yasuhiro, Honda Masataka	4. 巻 36
2. 論文標題 Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 953 ~ 960
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00467-020-04791-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計3件

1. 著者名 上村治, 吉野薫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 24
3. 書名 小児臨床看護各論 小児看護学	

1. 著者名 上村治, 吉野薫.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 337-360
3. 書名 小児臨床看護各論 小児看護学	

1. 著者名 日本小児腎臓病学会	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 434
3. 書名 小児腎臓病学 改訂第2版	

〔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	本田 雅敬 (Honda Masayaka)  (00129652)	東京都立小児総合医療センター(臨床研究部)・なし・アドバイザー  (82686)	
研究分担者	石倉 健司 (Kenji Ishikura)  (30276307)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・器官病態系内科部・医長  (82612)	
研究分担者	金子 徹治 (Tetsuji Kaneko)  (30639084)	帝京大学・公私立大学の部局等・特別専門員  (32643)	

6. 研究組織（つづき）

	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	平野 大志  (Hirano Daishi)  (90424663)	東京慈恵会医科大学・医学部・講師     (32651)	

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