

平成21年 5月13日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19700540  
 研究課題名（和文） 胎児期プログラミング仮説の疫学的検討-胎内環境が児の出生後の発育に及ぼす影響-  
 研究課題名（英文） *Epidemiological study on the Fetal programming hypothesis - The effect of intrauterine environment on the growth and development of children.*  
 研究代表者  
 黒川 修行（KUROKAWA NAOYUKI）  
 東北大学・大学院医学系研究科・助教  
 研究者番号：30431505

## 研究成果の概要：

胎内環境が児の体格、特に体重はどのように変化するかを明らかにすることを目的とした。463組の母子から得られたデータを基に解析を行った。出生体重と妊娠中の喫煙や飲酒との間に関連性は認められなかったが、臍帯血中 PCB 濃度との間に負の相関関係が観察された。また、42ヶ月時の体重と臍帯血中 PCB 濃度に正の相関関係が認められた。従って、胎児期における PCB ばく露が出生時体重に影響を与え、その後の児の発育に関係することが示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	390,000	3,590,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学 応用健康科学

キーワード：胎内環境、出生体重、コホート研究

## 1. 研究開始当初の背景

胎児期や出生直後における栄養状態が将来の肥満や糖尿病などの生活習慣病の発症に関係することが示唆されている。また、出生後の児の発育の推移により生活習慣病の発症リスクが変わるとの報告もある。例えば、低体重で生まれた児の体重が乳幼児期に急激に増加するような現象（成長の Catch-Up）が起こった場合、将来の糖尿病のリスクが高

まることが報告されている。また、この時期には体格指数の一つである Body mass index (BMI) の値が上昇し始める Adiposity Rebound が起こる。Adiposity Rebound は児の BMI が出生後、一度低下した後に再び上昇する「はね返り」の現象を指すが、この Rebound の始まる時期が若年で現れるほど、将来的に肥満になるリスクが増すとされている。

今回は母親の生活習慣や食事摂取状況に加えて、出生直後からの児の食生活にも着目したい。また、妊娠期の母体は胎児への栄養供給のバランスから母体の脂質代謝、特に脂肪分解が非妊娠時と大きく異なることが知られている。脂肪細胞はエネルギーを保持しているだけでなく、レプチンなどのアディポサイトカイン、PCBやダイオキシンなどの脂溶性化学物質も含んでいる。従って妊娠期にある母親の脂肪分解の促進が胎内環境に大きな変化を与えることも予想される。一部の脂溶性化学物質は筋肉においてエネルギー代謝や脂質代謝に関連する酵素活性やmRNAの発現を抑制させる働きがあることが示唆されており、出生後のエネルギー代謝系の働きに影響を与える可能性がある。

Fetal Programmingに関する研究について欧米からの報告は多い。これらを参考にした栄養摂取等に関する指針等が示されているが、遺伝的背景、社会経済面や生活習慣が異なる本邦にそのまま当てはめることは危惧され、日本人の周産期における食生活のリスクコミュニケーションのためにも、独自のデータ収集およびその成績が必要と考え、本研究を企画した。

## 2. 研究の目的

本研究では、胎内環境および出生後の生活環境等が出生時の体格およびその後の発育にどのような影響を与えるのか明らかにすることを目的とし、特に今回は、胎内環境および出生後の生活環境等の違いにより、発育期にある児の体格、特に体重にどのような影響を与えるのか、明らかにすることを目的とし、乳幼児期からの肥満や生活習慣病発症予防戦略を確立するための計画・立案を目指した。

## 3. 研究の方法

本研究は、2001年1月から開始された「ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の前向きコホート研究」

(主任研究者：佐藤 洋、東北大学大学院医学系研究科教授)のデータを用いて検討を行った。なお、対象コホート研究は本研究課題実施中も継続されており、随時データの集積が行われた。

児の発育に影響を及ぼす要因の解明にあたって、下記に挙げた項目と児の体格やその変化の関連性について解析を行った。

(基本特性) 出生児の性別、在胎週数、出生時身長、体重

(身体的要因) 妊娠期における母体重の変化、児の身長・体重の推移

(社会経済的要因) 親の学歴・教育歴、職業、収入、同居の家族

(食生活状況) 半定量式食物摂取頻度調査表を用いて、妊娠期間中の食物摂取量、魚摂取量など

(化学物質の曝露状況) 臍帯血中総PCB濃度および総水銀濃度、母親の毛髪中水銀濃度など

統計解析は回帰分析(重回帰分析やロジスティック回帰分析)を用い、児の体格を従属変数として解析を実施した。

(1) 単変量解析を用いて、児の体重と関連する要因(妊娠期にある母の食生活状況、特に魚摂取量に着目)を検討し、(2) (1)で出生時体重や母親の妊娠時体重増加量と有意な関連を示した要因について、モデルを作成し、児の体格にどのような因子が影響を及ぼすのか、多変量解析を用いて、検討を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 解析対象について

対象コホート研究では在胎週数が35週に満たない場合、また児の出生時体重が2400g未満の場合等、いくつか対象除外基準を設けているため、687組の母児の登録があったが、本研究の基本的なデータである出生時体重、臍帯血中PCB濃度および食事調査のデータを保有する児は463名であった。

### (2) 出生児の基本属性について

対象児の性についてみると、男児 242 人、女児 221 人であった。在胎週数についてみると、平均在胎週数は 39.6 週であり、最長で 41.9 週であった。また、児の出生時の体格と関連が深い出産形態についてみると、自然分娩が 338 人で最も多く、次に帝王切開による分娩が 70 人、その他（緊急分娩等）は 55 人であった。

対象児の出生体重についてみると、全体の平均値で 3080.3g であり（図 1）、女児（3044.2g）に比し、男児（3113.2g）で統計学的に有意に大きい値を示した。

出生時の身長についてみると、体重同様に女児（48.8cm）に比し、男児で大きい値（49.3cm）を示した。

表 1. 対象母子の主な基本属性について

項目	
児の性	男児 242 人 女児 221 人
在胎週数	39.6 ± 1.25 週
母親の妊娠前 BMI	21.0 ± 2.82 kg/m <sup>2</sup>
母親の出産時年齢	31.3 ± 4.38 歳
出生順位（第 1 子）	243 人（52.5%）
妊娠中の飲酒（有）	145 人（31.3%）
妊娠中の喫煙（有）	40 人（8.6%）
魚摂取量（1 年）	23,382 ± 16500g
毛髪中総水銀濃度	2.22 ± 1.16 μg/g
臍帯血中総 PCB 濃度	54.4 ± 33.0ng/g-fat

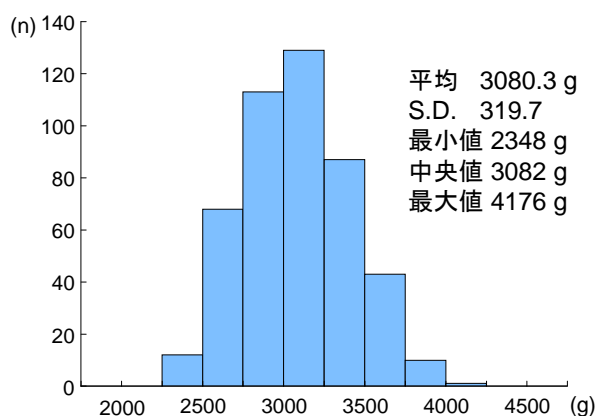


図 1. 出生体重の度数分布

(3) 母親の基本属性について

母親の基本属性についてみると、母親の体格では、妊娠前の体重の平均値は 52.9kg で

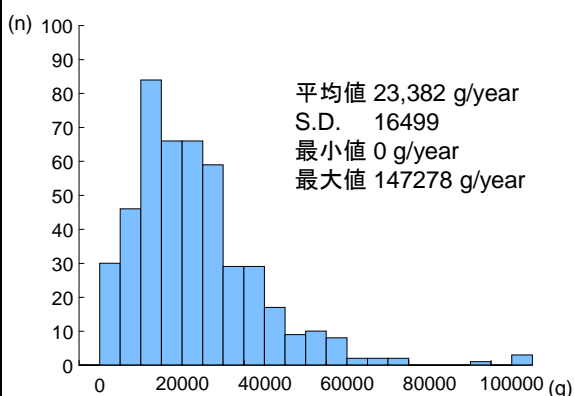


図 2. 母親の魚摂取量の度数分布

あり、BMI は 21.0kg/m<sup>2</sup> であった。また、BMI が 25kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満と判定される母親は全体の 6% で、28 名であった。また、母親の食生活状況についてみると、総エネルギー摂取量は 1 日あたり 2329.8kcal であった。また、魚摂取量は年間で 23382g であり（図 2）、1 日あたりに換算すると 64.1g であった。次に学歴についてみると、中学卒業及び高校卒業までが 119 人（25.7%）、短大・専門学校卒業で 204 人（44.1%）、大学卒業及び大学院修了以上が 140 人（30.2%）であり、短大・専門学校卒業が最も多い値を示した。

(4) 総 PCB 濃度と総水銀濃度について

臍帯血中総 PCB 濃度についてみると、平均値は湿重量当たり 146.7pg/g-wet であり、また、脂肪重量での換算値では、54.4ng/g-fat であった（図 3）。また、臍帯血中総水銀濃度は 11.3ng/g であり、毛髪中総水銀濃度は 2.22 μg/g であった。なお、臍帯血中総水銀濃度と毛髪中総水銀濃度は非常に高い相関関係が見られた。

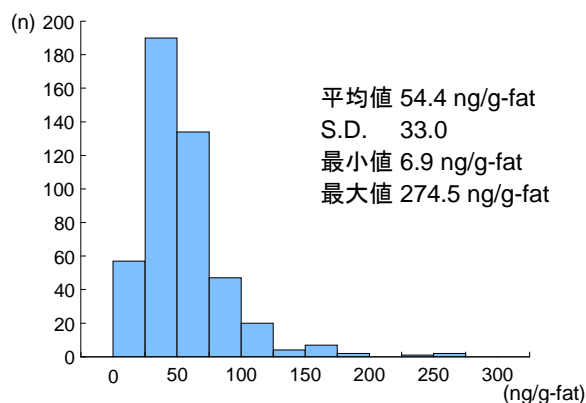


図 3. 臍帯血中総 PCB 濃度の度数分布

(5) 児の出生時体重と関連がある因子について-重回帰分析による検討

児の出生時の体格にどのような因子が影響を及ぼすのか、多変量解析を用いて、検討を行った。

始めに出生時身長、体重を従属変数とし、次の項目を説明変数として、重回帰分析を行った。

説明変数：出生児の性、出生順位、在胎週数、母親の出産時年齢、母親の妊娠前BMI、母親の毛髪中総水銀濃度、母親の妊娠期における喫煙および飲酒の有無、母親の最終学歴、母親の魚摂取量、母親の毛髪中総水銀濃度、臍帯血中総PCB濃度（児の出生時体重、母親の魚摂取量、母親の妊娠前のBMI、母親の毛髪中総水銀濃度、臍帯血中PCB濃度については対数変換後に解析を行った。）

・出生時体重について（表1）

統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性、在胎週数、母親の妊娠前BMI、母親の魚摂取量および臍帯血中総PCB濃度であった。このうち、臍帯血中総PCB濃度の偏回帰係数は負の値を示し、PCB濃度が高くなるにつれて、出生時体重は小さくなることが示された。既報の成績では、妊娠中の母親の喫煙や飲酒が出生児体重に影響を与えることが示されているが、本研究における対象者ではその関係を見いだすことは出来なかった。

表2. 重回帰分析の結果（出生体重）

説明変数	$\beta$	p 値
児の性（女兒）	-0.006	0.005
在胎週数	0.014	<0.001
母親の妊娠前 BMI	0.179	<0.001
母親の出産時年齢	0.001	0.195
出生順位（第1子）	-0.002	0.351
妊娠中の飲酒（有）	0.001	0.753
妊娠中の喫煙（有）	0.002	0.579
Log <sub>10</sub> 魚摂取量	0.010	0.038
Log <sub>10</sub> 毛髪中総水銀濃度	-0.011	0.273
Log <sub>10</sub> 臍帯血中総PCB濃度	-0.028	0.003

$\beta$  は偏回帰係数を示す。

・出生時身長について（表2）

統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性、在胎週数、母親の妊娠前BMI、母親の魚摂取量および母親の毛髪中総水銀濃度であった。毛髪中総水銀濃度の偏回帰係数は負の値を示し、総水銀濃度が高くなるにつれて、出生時の身長が小さくなることが示された。出生時体重での解析で統計学的に有意な関連性を示した臍帯血中総PCB濃度との関連性は見いだされなかった。また、妊娠中の母親の喫煙や飲酒との関係も出生時身長での解析では関連性を認められなかった。

表3. 重回帰分析の結果（出生身長）

説明変数	$\beta$	p 値
児の性（女兒）	-0.290	<0.001
在胎週数	0.510	<0.001
母親の妊娠前 BMI	4.890	<0.001
母親の出産時年齢	0.029	0.145
出生順位（第1子）	0.032	0.719
妊娠中の飲酒（有）	-0.024	0.767
妊娠中の喫煙（有）	0.088	0.526
Log <sub>10</sub> 魚摂取量	0.470	0.012
Log <sub>10</sub> 毛髪中総水銀濃度	-1.214	0.002
Log <sub>10</sub> 臍帯血中総PCB濃度	-0.429	0.234

$\beta$  は偏回帰係数を示す。

(6) 42ヶ月における児の体格について

出生後の発育段階をみるために42ヶ月における児の体格（身長、体重およびBMI）について解析を行った。解析対象数は362名であり、男児196名、女児166名であった。平均身長は96.9cmであり、平均体重は15.3kgであった。

次に身長、体重を従属変数とし、(5)の解析での説明変数を用いて、重回帰分析を行った。

・42ヶ月時の身長について

統計解析の結果、統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性のみ、統計学的に有意な関連性を示し、女兒に比し、男児で高かった。一方、出生時の身長との関連が見られた毛髪中総水銀濃度に関して、統計学的有意性

は認められなかった。

・42ヶ月時の体重について(表4)

統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性、母親の妊娠前BMIおよび臍帯血中総PCB濃度であった。このうち臍帯血中総PCB濃度の偏回帰係数は正の値を示し、濃度が高いほど、体重値は大きくなることが示された。この結果は、出生時体重で見られた関係とは逆の結果であった。

表4. 重回帰分析の結果(42ヶ月時体重)

説明変数	$\beta$	p値
児の性(女児)	-0.006	0.008
在胎週数	-0.002	0.252
母親の妊娠前BMI	0.139	0.004
母親の出産時年齢	0.0001	0.835
出生順位(第1子)	0.001	0.624
妊娠中の飲酒(有)	0.004	0.159
妊娠中の喫煙(有)	0.001	0.785
Log <sub>10</sub> 魚摂取量	0.006	0.284
Log <sub>10</sub> 毛髪中総水銀濃度	-0.002	0.863
Log <sub>10</sub> 臍帯血中総PCB濃度	0.028	0.017

$\beta$ は偏回帰係数を示す。

#### (7) まとめ

出生時体重と臍帯血中PCB濃度、また出生時身長と毛髪中総水銀濃度に負の相関関係が認められた。これに加え、42ヶ月時における児の体重と臍帯血中総PCB濃度が正の相関関係が認められた。これらのことは、胎児期における化学物質曝露が児の成長に影響を与えていることを強く示唆するものであった。交絡因子としての妊娠中の母親の魚摂取量と出生時の児の体格との関係をみると、統計学的に正の関係性が確認された。妊娠中の魚摂取は不飽和脂肪酸の摂取など栄養学的な利点が報告されている。一方、PCBや水銀なども生物濃縮により魚に蓄積することが分かっており、妊娠期における魚の摂取が胎児期における化学物質曝露の一要因になると言えよう。

また、42ヶ月時における児の体重と臍帯血中総PCB濃度に正の関係が認められた。42

ヶ月児における肥満の判定基準が明確となっていないこと、また対象児に低出生体重児がほとんど含まれていないことから、本研究では未解析であったが、既報の成績では低出生体重と小児期および成人期の肥満との関係が示されており、今回のこの結果は胎児期における化学物質曝露が児の肥満と関連する可能性を示唆するものと考えられた。

しかし、化学物質曝露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり、消失することが考えられる。特に小児期から成人期にかけての体格の変化は個々によって大きく異なっている。小児期における肥満の判定基準が明確にならないことはこのことに起因しているとも言えるが、胎児期における化学物質曝露が児の発育に影響を与えているかについても、集団としての解析のみならず、個の成長パターンなどを考慮した更なる詳細な解析が必要であると考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

①Naoyuki Kurokawa, Kunihiko Nakai, Keita Suzuki(他7名)., Trends of body mass index distribution in schoolchildren in Sendai, Japan, 1989-2003., Obesity Research & Clinical Practice, 査読有, 3, 2009, 21-27.

②Naoyuki Kurokawa, Kunihiko Nakai, Keita Suzuki(他5名)., Trends in growth status among schoolchildren in Sendai, Japan, 1994-2003: leveling-off of mean body height and weight., Tohoku Journal of Experimental Medicine, 査読有, 216, 2008, 371-375.

③Naoyuki Kurokawa, Kunihiko Nakai, Keita Suzuki(他8名)., Relationship between child birth weight and concentration of a

biphenyls (PCBs) of the mother in Japan.  
-Tohoku Study of Child Development  
(TSCD)-, Organohalogen Compounds, 査読有,  
70, 2008, 2256-2259

[学会発表] (計4件)

①黒川修行, 佐藤洋., 児童・生徒の肥満判定  
指標に関する問題点について., 第55回日本  
学校保健学会., 平成20年11月15日, 名古屋.

②Naoyuki Kurokawa, Kunihiro Nakai, Keita  
Suzuki(他8名) ., Relationship between  
child birth weight and concentration of a  
biphenyls (PCBs) of the mother in Japan.  
-Tohoku Study of Child Development  
(TSCD)-., 28th International Symposium on  
Halogenated Persistent Organic  
Pollutants., 平成20年8月18日,  
Birmingham, United Kingdom.

③黒川修行, 佐藤洋., 誕生月別にみた児童・  
生徒の身長・体重について., 第54回日本学  
校保健学会., 平成19年9月15日, 市川.

④Naoyuki Kurokawa, Kouta Satoh, Kunihiro  
Nakai(他6名) ., Secular trends in height  
and weight of schoolchildren from 1934 to  
2003 in Sendai, Japan., 11th International  
Congress of Auxology., September 9-12 2007,  
Tokyo, Japan.

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒川 修行 (KUROKAWA NAOYUKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号: 30431505

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: