

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：23302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659356

研究課題名（和文）ライフコースアプローチによる健康格差の世代間伝達に関する実証的研究

研究課題名（英文）Research on the intergenerational transmission of the health disparity by means of life course approach

研究代表者

大木 秀一（OOKI SYUICHI）

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：00303404

研究成果の概要（和文）：文献情報を中心として、生活習慣病のリスク因子をライフコース疫学の視点、特に世代間伝達について検討し、疾患発症モデルの構築を行った。世代間伝達の内容や定義が、定まっていないことが判明した。親世代の健康資産は、遺伝要因だけでなく環境要因も含めて、次世代の生活習慣病発生に影響すると思われた。しかし、そのプロセスには複数のパターンが認められた。世代間伝達の内容と定義を整理したうえで、そのメカニズムの解明が今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：Disease model of life style related disease was examined by literature reviews. Risk factors, which were identified by many literatures, were rearranged in the right of life course epidemiology, especially intergenerational transmission. The concept and definition of intergenerational transmission was not always clear. Health capitals, including risk factors of diseases, and traits of parents were transmitted to their offspring through not only by genetic, transmission, but non-genetic environmental factors, or gene-environmental correlation. The mechanisms of this transmission seemed to be very complicated. The arrangement of the concept and definition of intergenerational transmission of disease, and detailed clarification of these mechanisms was the next step of this research.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：ライフコース疫学、遺伝要因、生態学的モデル、長期縦断研究、世代間伝達、世代間連鎖、親子相関、健康格差

## 1. 研究開始当初の背景

成人期以降の疾患発症メカニズムを疫学的なエビデンスに基づいて、人生の流れの中でリスク相互の関係を解き明かし、検証する試みが 80 年代から始まり、ライフコース疫学という概念で体系的に整理され始めた（Kuh, et al., J Epidemiol Community Health 57, 778-783, 2003）。その背景には、

成人期の疾患リスク因子への個人レベルでのアプローチを強調する、近年の研究の流れに対する別種のアプローチの必要性（Susser & Susser, Am J Public Health, 86, 668-673, 1996）と、Fetal Origin of Adult Disease 仮説（Barker, Lancet, 8663, 577-580, 1989）、およびその拡大概念である Developmental Origin of Health and Disease 仮説という人

生初期のリスク因子への関心、および健康格差の社会的決定要因を解明する社会疫学という関連領域での研究成果の急速な蓄積がある(大木, 日本衛生学雑誌, 66, 31-38, 2011)。

近年、世代間研究、同胞研究、双生児研究などの古典的な Family-based 研究がライフコース疫学の枠組みの中で新たに注目されている(Lawlor & Mishra, Family Matters, Oxford, 2009)。

遺伝的要因と社会・文化・経済・心理的環境要因が異なる分野で個別に論じられ、その接点が必要しも多くない。また、疾患発症モデルないしリスク因子の検討においては、家族構成メンバー間のダイナミクス(例えば、母娘関係)という視点が抜ける傾向にあり、リスク相互の関係が必要しも人生の流れの中で検討されていない。

## 2. 研究の目的

従来は生物学、遺伝学、社会学、心理学、疫学、成長学、看護学など別々の領域で個別に検討されてきた成人期疾患発症リスク因子の、①世代間伝達、②ライフコースにおける蓄積と連鎖、③修飾因子と介在因子、④臨界期と感受期、などを Family-based ライフコース疫学という新たな枠組みで検証する。特に、広範な文献情報をもとに、生活習慣病のリスク因子を、生態学的モデルを用いて、親世代、胎児期、小児期、思春期、成人期という流れに沿って、ミクロ(遺伝子、個人、家族)・マクロ(地域、社会、国)の両面から包括的、系統的に整理する。そして、現世代での疾患リスクは、遺伝的要因だけでなく社会・文化・経済・心理的要因でも次世代へと受け継がれることを確認し、次世代における生活習慣病の発生予防に向けた新たな公衆衛生学的な提言に結びつける。

## 3. 研究の方法

(1) 生活習慣病のライフコース発症モデルの構築

① 生活習慣病をはじめ、いくつかの疾患を対象に、リスク因子を文献データベース(MEDLINE、医学中央雑誌など)、書籍情報をもとに収集し、所定の書式に従って内容を整理していく。この間の手続きは質評価のシステムティックレビューなどと同じである。

② 収集した情報を、対象者の年齢、リスク因子を測定した年齢、観察期間、ライフイベント、臨界期、感受期、転換点、推移などの基本概念をもとにライフコースに従って再配置し(図1, Dunn, BMC Musculoskeletal Disord, 11, 23, 2010を参考に作成)、疾患リスクチャートとする。さらに、リスク因子、予防因子、修飾因子、介在因子などの相互の関係を図示する(図2, Ben-Shlomo & Kuh, Int J Epidemiol, 31, 285-293, 2002を参考に作

成)。リスク因子の蓄積・連鎖のメカニズムをライフコース疫学モデルに当てはめていく(図3, Kuh, et al., J Epidemiol Community Health 57, 778-783, 2003を参考に作成)。なお、図3の4つのモデルは概念的なものであり、相互排他的ではない。

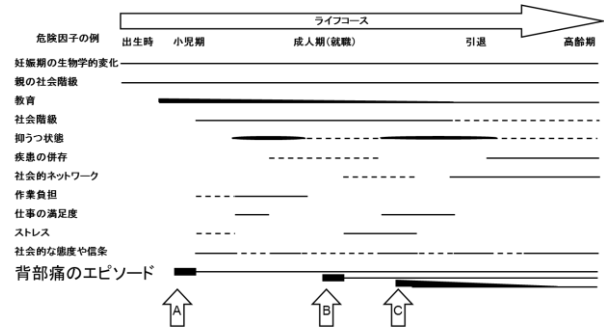


図1 ライフコースにおける危険因子の関与の概念図(例: 背部痛)

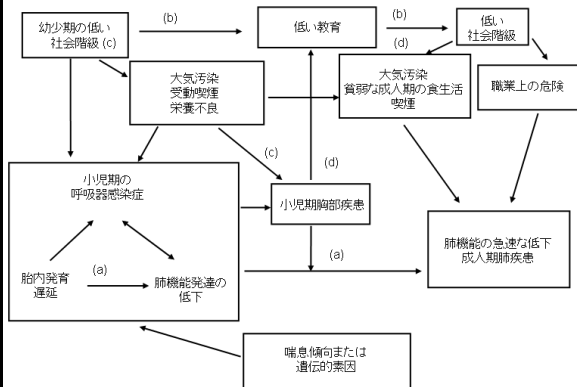


図2 ライフコースにわたり影響を及ぼす生物学的・心理社会的曝露の模式図(例: 呼吸器疾患)

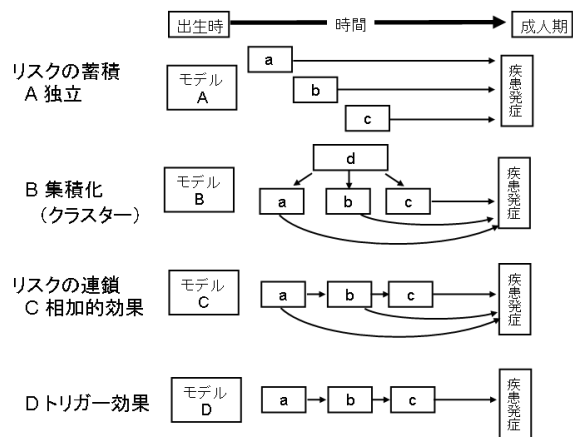


図3 ライフコース疫学における疾患発症のリスクの因果関係モデル

③ リスク因子の世代間伝達は家系データを利用した研究になるので、形式遺伝学的分析、家族歴分析、ジェノグラム分析など各分野の知見を参考に、ペアの血縁関係を明確にして分類する。また、両親の背景因子をどこまで明確に記載・分析しているかも検討対象とする。

④ 個々の研究は完全なライフコースを反映したものではない。しかし、複数の縦断的な調査研究の結果をつなげることで、仮想的なライフコース疾患リスクチャートが作成できる。例えば、母親体重と児の出生体重、児の出生体重と5歳時肥満度、児の3歳時肥満度と12歳時肥満度、16歳時肥満度と成人期肥満度を分析した文献の結果を組み合わせ、親世代から成人期までの仮想的な縦断的結果を得る。もちろん、身体発育のように測定年齢が比較的明確でないリスクは大卒の時期（乳児期、思春期など）となる。

⑤ 以上の文献検討の結果を総合して、リスク因子の影響の大きさも加味し、疾患の世代間伝達・ライフコース疾患発症モデルを構築する。

#### (2) 既存データの解析

リスクの世代間伝達をより明確にするために、双生児家系データ(Ooki & Asaka, *Twin Res Hum Genet*, 9, 827-831, 2006; Ooki, et al., *Twin Res*, 7, 430-434, 2004, 科学研究費基盤研究(B), 課題番号 21390206; 同基盤研究(C), 課題番号 16590507, 同奨励研究(A), 課題番号 11770192)を利用して、世代間伝達の解析を行う。

妊娠期間と出生体重、妊娠中の両親の喫煙などの胎内環境、乳児期の成長速度、母乳栄養などが児の成長・発達に与える中期的影響を検討する。さらに、生後の成長・発達を推定しうる代理変数(例えば、頭囲(Ooki, *J Epidemiol*, 13, 333-341, 2003))を探索する。今回、生殖補助医療(Assisted Reproductive Technology: ART)と利き手を検討対象にした。

以上2年間の研究成果を総合的に検討し、親世代から児の胎児期・小児期・思春期・成人初期を通じての一貫した生活習慣病対策の実現に向けての公衆衛生学的な取り組みに対する提言を行う。

#### 4. 研究成果

文献レビューの結果、以下の諸点と課題が明らかになった。詳細は平成25年度内に公表予定である。

(1) 本質的な問題として、「世代間で伝達する」という概念自体が、非常にあいまいに用いられている(明確な定義がない)と同時に、研究分野(例えば、医学、保健学、心理学、生物学、社会学、経済学、文化人類学など)

によって考え方にも、呼称にもばらつきがある。

世代間伝達と類似の概念を表現する用語として、世代間連鎖、世代間継承、親子相関(狭義には母子相関)、Cultural Transmission(文化継承)、エピジェネティック伝達、遺伝・環境相関、ミームなどが同定され、それぞれの領域に応じて発展している。これらの概念を、①何が伝達するのか、②どの階層レベルで伝達するのか、③どのように伝達するのか、の観点から再検討・整理する必要がある。

①の伝達するものに関しては、まず、伝達するものがリスク因子なのか、その結果としての疾患(健康事象)なのかを区別する必要がある。リスク因子としては、広義の遺伝要因(遺伝子、ゲノム情報)、環境要因(遺伝要因と独立した環境要因、遺伝要因に応じた環境要因: 遺伝-環境相関)がある。

例えば、胎内環境仮説でいえば、母親世代の低栄養が、胎内環境を通じて、児の低栄養(低出生体重)を招き、これが将来的に児の虚血性心疾患リスクにつながるということであり、基本的には親世代の低栄養が子世代の低栄養(疾患リスク)に、胎内環境を通じて伝達されることになる。

一方、「虐待の世代間連鎖」という場合には、親世代の被虐待が、子世代への虐待へとつながる、立場の逆転であるが、本質的には、家族機能不全の世代間伝達である。

「喫煙の世代間連鎖」などでは、親世代の喫煙習慣が子世代の喫煙習慣に影響する、行動・文化の継承になる。

②の階層レベルは大別すると、家族レベル(個人レベル)と集団レベルになる。集団レベルでの世代間伝達は、例えば、社会階層、社会資本(文化)の世代間伝達などが該当する。この場合、年齢効果(Age)・時代効果(Period)・コホート(Cohort)効果を峻別したA-P-C空間を考慮する必要がある。この種の概念は、ライフコース社会学においても独自の発達を見せていた。

③伝達メカニズムに関しては、生物学的には遺伝子レベルの情報伝達のみでなく、遺伝子修飾を通じてのエピジェネティックな伝達、子宮内環境(胎盤他)を通じての母子伝達がある。環境要因に関しては、遺伝子型に応じた環境選択・環境提供など遺伝子型・環境相関の考え方が、行動遺伝学領域で詳細に検討されていた。

その他、特殊なものとして、子宮内における性ホルモンを介した伝達がある。これは主として、異性双生児における、利き手の研究で進められていた。しかし、その関与に関しては、様々な仮説が乱立する状態であった。利き手(特に、従来の右利きと非右利きではなく、両利きか片側利きかの違い)が胎内環

境を反映するマーカーになることを示唆する報告が見られた。

以上に加えて、研究そのものに関しては、(2) 親世代から子世代、子世代におけるライフコースの各時期（胎児期、乳幼児期、思春期、小児期全般、成人期など）における、短期間の縦断研究はそれなりにみられる。一方、大規模なコホートの構築を必要とする長期縦断研究は非常に限定されている。

(3) 世代間伝達に関する研究の大半は、調査時点での年齢効果に関するものであり、世代効果あるいはコホート効果を検討したものは非常に少ない。しかし、バーカー仮説が示すように、ある時代（戦時中の飢饉）のある年齢層（妊娠可能年齢）に対して特異的に作用している環境要因がある。こうした効果を解明するには、人口動態統計を駆使した、分析が必須といえる。

生態学的モデルを加味した、ライフコース世代間伝達モデルの一例を図4に示した（Ben-Shlomo & Kuh, Int J Epidemiol, 31, 285-293, 2002を参考に作成）。

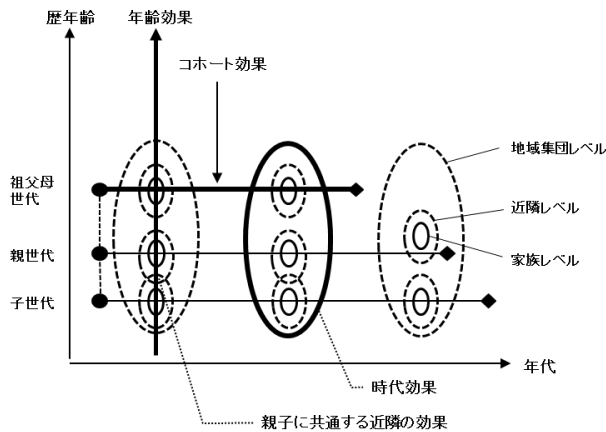


図4 3世代において階層的に発生する疾患リスクへの曝露の影響を示す生態学的APCライフコースモデル

以上を踏まえたうえで、医学領域においていくつか重要な知見が認められた。親世代と子世代の同一年齢においてBMIが極めて高い類似度を示すことである。これまでの研究は、親年齢と子年齢が一致しないことが多い。しかし、同じ年齢での測定結果を用いることにより、親子相関の年齢効果をコントロールできる。そして、親子相関に関しては、母娘相関が他の組み合わせ（母息子、父息子、父娘）よりも強い可能性があることである。

例えば、喫煙に関して、遺伝的な体質（解毒・代謝酵素系）が関与していることを示す報告が多数ある。環境要因として、妊娠期に関しては母親の影響が明らかな一方、父親の

喫煙影響は必ずしも統一した結果がない。胎盤を通じての生物学的な伝達がある。10代の喫煙などに関しては、母子相関が強いことが認められている。すなわち、父親（単独、ないし両親）の喫煙に比べて母親（単独）の喫煙が娘の影響に与える影響は非常に強い。男子では、このような傾向が小さい。

(4) 世代間伝達の研究では、測定精度の問題が大きいことが判明した。縦断研究ないし、確実な記録に基づかないことが多いため、記憶に基づくデータでは誤差が非常に大きい。国内では、母子健康手帳や学校健康簿などの周産期、小児期の健康状態を反映する優れた情報源が存在するので、これらをデータベース化し、活用することが有効であるといえる。

(5) 検討を続ける中で、生殖補助医療による「世代間連鎖の継続」が起こりうるということが判明した。国内では現在、新生児の2%以上が高度生殖補助医療（ART）による。しかし、ARTを介しての世代間伝達に関する研究はほとんど見られなかった。理論的には、ARTを受ける親世代と、その結果誕生する児（子世代）が非ART（自然妊娠）と質的に異なる可能性は否定できない。例えば、ART集団と非ART（排卵誘発および自然妊娠）で育児態度あるいは経済状況に差があることが認められている。児に関しては、その長期予後に関する研究は、国内では数少ない。今回、ARTの影響を分析する基礎資料として、ARTの全国データをもとに、実態把握と先天異常に対する影響の解析を併せて実施した。今後、個人レベルでの詳細な分析を実施する予定である。

(6) 既存データの分析に関しては、現在継続中である。

(7) 以上のように、リスク因子を現世代のみで考えるだけでは、効果的な疾患予防が不可能であることは、ほぼ明らかといえる。ただし、具体的な政策提言を行うためには現状ではいまだ、エビデンスが不足しているといえる。

## 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 5 件）

- (1) Syuichi Ooki. Twin Database of the Secondary School Attached to the Faculty of Education of the University of Tokyo: Lifecourse Database of Twins. Twin Research and Human Genetics, 16(1),

226-230, 2013, 査読有

DOI: 10.1017/thg.2012.102

- (2) Syuichi Ooki. Concordance Rates of Birth Defects After Assisted Reproductive Technology Among 17,258 Japanese Twin Pregnancies: A Nationwide Survey, 2004-2009. *Journal of Epidemiology*, 23(1), 63-69, 2013, 査読有  
DOI:10.2188/jea.JE20120103
- (3) Syuichi Ooki. Birth Defects after Assisted Reproductive Technology in Japan: Comparison between Multiples and Singletons, 2004-2009. *Reproductive System & Sexual Disorders*, S:5, 2012, 査読有  
DOI:10.4172/2161-038X.S5-003
- (4) Syuichi Ooki. Theoretical Model of the Relationship between Single Embryo Transfer Rate and Multiple Pregnancy Rate in Japan. *Journal of Pregnancy*, Vol 2012, 2012, 査読有  
DOI:10.1155/2012/620753
- (5) 大木秀一、彦 聖美. ライフコース疫学研究の興隆と展望. *石川看護雑誌*, 9, 1-11, 2012, 査読有  
[http://www.ishikawa-nu.ac.jp/pdf/kenkyu/09\\_01.pdf](http://www.ishikawa-nu.ac.jp/pdf/kenkyu/09_01.pdf)

[学会発表] (計 2 件)

- (1) 大木秀一、彦 聖美. 生殖補助医療が先天異常に与える影響－既存全国データ(2004年-2010年)による単胎児と多胎児の比較－. 第23回日本疫学会学術総会、2013年1月25日、大阪府
- (2) Syuichi Ooki. Estimation of the contribution of assisted and non-assisted reproductive technology fertility treatments to multiple births during the last thirty years in Japan: 1977-2008. 14th International Congress on Twin Studies and The 2nd World Congress on Twin Pregnancy, 2012年4月1-4日, Florence Italy

[図書] (計 1 件)

- (1) Syuichi Ooki. Nova Science Publishers, *Human Handedness in Twins: An Overview*. (In: Dutta T, Mandal MK, Kumar S (ed) *Bias in Human Behavior*), 2012, 83-110

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大木 秀一 (OOKI SYUICHI)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号: 00303404

### (2) 連携研究者

彦 聖美 (HIKO KIYOMI)

石川県立看護大学・看護学部・講師

研究者番号: 80531912