様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ６ 月 １５ 日現在

機関番号：２２７０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2016
課題番号：２５４６２５７０

研究課題名（和文）生殖・先天異常ならびに周産期異常における葉酸・葉酸代謝の果たす役割に関する研究

研究課題名（英文）The study on the effect of folic acid for perinatal outcome and reproduction

研究代表者
平原　史樹（HIRAHARA, Fumiki）

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：３０２０１７３４

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）：2000年以降本邦では妊娠前からの葉酸摂取が妊婦には推奨されているが十分でない推進運動のためかその認知率は低く欧米に劣っている．本邦の二分脊椎児の出産率は出生1万対で5以上と高い．一方妊娠前から葉酸サプリメントを摂取する率は全妊婦の約0%である．また受精着床環境における発生過程で生じる活性酸素種による卵成熟への障害に対して葉酸は抑制的に働いていた．妊娠前からの摂取推進はなお一層有効な方法で進められる必要がある．

研究成果の概要（英文）：Since 2000, preconceptional folic acid supplementation has been recommended in Japan. In Japan, lack of active campaign and attitude of women for folic acid intake has retained behind situation as compared to western countries. In addition, the prevalence of neural tube defects such as spina bifida still showed high incidence (spina bifida; more than 5 in 10000 births) while around only 20% of pregnant women take preconceptional folic acid supplementation.In vitro fertilization study reveals that the folic acid administration demonstrated some defensive role against reactive oxygen species (ROS) such as hydrogen peroxide.The benefits of folic acid intake are not well publicised in Japan and further promotional efforts are thus warranted.

研究分野：産婦人科学

キーワード：葉酸　先天異常　卵成熟　発生異常　葉酸摂取妊婦

１．研究開始当初の背景

葉酸は，細胞の発育機能に必須なビタミンB群であり発生・分化，臓器形成には重要な栄養素である． 2000 年 12 月以降，本邦では妊娠を計画している女性への葉酸摂取の推進政策がすすめられ『妊娠を計画している女性，または妊娠の可能性のある女性は妊娠１ヶ月以上前から，妊娠３ヶ月まで，通常の食事摂取に加え葉酸 400μｇを栄養補助食品等から毎日摂取することで神経管閉鎖障害の発症リスクを集団として低減化することが期待できる』旨の情報提供するよう見解を厚生省が発表した．これにより神経管閉鎖障害の発症リスクを集団として低減化することが期待されている．しかしながら妊娠初期の摂取状況は振るわず，さらに十分でない推進運動のためかその認知率は低く欧米に摂取率も認知率も劣っている．神経管閉鎖障害のうち，無脳症に関しては超音波診断を主とした出生前診断の発達，浸透によって本邦では出産率としては激減の一途をたどっているが一方，本邦の二分脊椎児の出産率は出生1万対で5以上と欧米に比して高いことが知られている．このように葉酸はまた妊娠中の葉酸・葉酸代謝に関しては神経管閉鎖障害等の奇形，胎児発育障害，妊娠合併症等への関連性が示唆されているが，葉酸は，細胞の発育機能の正常化，正常状態の維持．生体内では赤血球の形成過程に必須なビタミン B 群の水溶性ビタミンのひとつであり，受精，胚発生，から着床，妊娠成立，臓器形成，さらには周産期にいたる各ステージにおける葉酸，葉酸代謝は重要であることは知られているがその関与の詳細は明らかではない．これらの背景因子をふまえて，本研究では疫学的側面と細胞生物学的側面での葉酸と生殖，周産期医学における検討を試みた．

２．研究の目的

妊娠中の葉酸・葉酸摂取の現況検討を行うために，本邦における先天異常症例の推移を検討し葉酸摂取状況との関連性を検証する．さらに受精，胚発生，妊娠成立，臓器形成，等周産期の各ステージにおける葉酸，葉酸代謝の関与を検討するために生物学的な解析方法で解析し，発生分化過程におよぼす葉酸の影響を検討する．

３．研究の方法

『妊娠を計画している女性，または妊娠の可能性のある女性は妊娠１ヶ月以上前から，妊娠３ヶ月まで，通常の食事摂取に加え葉酸 400μｇを栄養補助食品等から毎日摂取することで神経管閉鎖障害の発症リスクを集団として低減化することが期待できる』旨の通知以降，すなわち 2000 年以降の神経管閉鎖障害のうち二分脊椎の事例の推移の分析を行った．すなわち日本産婦人科医会による、1972 年より年次推移を調査している全国医療機関からの先天異常モニタリングデータベースを用いてとりわけ本邦における神経管閉鎖障害症例として二分脊椎の出産例の推移を検討した．また本邦における葉酸摂取の推進状況を妊娠前，妊娠中の妊婦の調査をするために神奈川県，横浜市等の産科医療機関における妊婦を対象に葉酸摂取状況をアンケートならびに聴取のうえ調査し分析した．

さらに発生分化過程におよぼす葉酸の影響をみるために受精着床環境におよぼす実験系として卵の酸化ストレスに対する効果をマウス卵の培養系での評価システムを作成し，葉酸がマウス卵の成熟度に及ぼす影響を種々の環境設定を行い検討した．

４．研究成果

すでに推奨政策が開始されて 10 年以上の年月が過ぎており，妊娠中の葉酸の重要性を認知している妊婦は調査の結果約 80%を超えており，かなり浸透していることが示された．一方，葉酸を妊娠前から積極的に摂取している妊婦は必ずしも高くはなく，初産約 40%，経産婦約 20%と低率であり，サプリメントで妊娠前から摂取する率は 20%を前後するに過ぎなかった．さらに本邦における神経管閉鎖障害の発生率については１万出生児に対して二分脊椎の頻度は1972-91年までの神経管閉鎖障害児の出産頻度は無脳症 7.8，二分脊椎 2.4（対出産 1 万，以下同）であったが，葉酸摂取勧告の出された 2000 年は無脳症 1.2，二分脊椎 4.9 であり，その後 2003 年には二分脊椎は 6.1 と上昇し，その後 2011 年 5,6， 2014 年 5,1 と近年の頻度には大きな変動はないものの欧米に比して高値を示した．

また卵成熟過程には活性酸素種が多く発生するが，葉酸非存在下では過酸化水素添加により高率（90.9%）に卵が変性したが葉酸存在下では過酸化水素添加による卵の変性は低下し葉酸は卵子の成熟をレスキューした．したがって卵子成熟過程において葉酸には一定の効果が期待されることが示唆された．しかしながら，葉酸は食物摂取本研究からは発生過程における葉酸の代謝異常と臓器形成における子細な検討は実施するに至らず，課題となっており，今後分子遺伝学的な視点からも神経管閉鎖障害の発生過程，またそのプロセスにおける葉酸の役割を検討することが必要である．

しかしながら多くのメタアナリシスでも既に神経管閉鎖障害に対する抑制効果が示される報告があるように葉酸は体外から摂取する以外体内に存在することはできないが，とりわけ新たな生命の誕生となる期間においては極めて重要な栄養素であり，妊娠前からの摂取推進はなお一層有効な方法で進められる必要がある．

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　15 件）

①Takami M，Hasegawa Y，Seki K，Hirahara F，Aoki S：Spontaneous reduction of an incarcerated gravid uterus in the third trimester．Clin Case Rep，4(6)：605-610，2016．査読あり．

②Fumiki Hirahara, Haruka Hamanoue, Kentaro Kurasawa, Preconcetional folic acid supplementation in Japan. Cong anomal (in press) 査読あり．

③浜之上はるか，平原史樹：生殖医療に関する遺伝カウンセリング．産科と婦人科，83(3)：309-313，2016．査読無し．

④Kasai J，Aoki S，Kamiya N，Hasegawa Y，Kurasawa K，Takahashi T，Hirahara F：Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy．J Obstet Gynaecol Res，41(1)：44-49，2015．査読あり．

⑤Mochimaru A，Aoki S，Oba MS，Kurasawa K，Takahashi T，Hirahara F：Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement．J Obstet Gynaecol Res，41(4)：529-533，2015．査読あり．

⑥Hasegawa Y，Aoki S，Kurasawa K，Takahashi T，Hirahara F：Association of biparietal diameter growth rate with neurodevelopment in infants with fetal growth restriction．Taiwan J Obstet Gynecol，54(4)：371-375，2015．査読あり．

⑦平原史樹：体外受精治療の問題点　新生児異常の実態．臨床婦人科産科，69(8)：726-731，2015．査読無し．

⑧平原史樹：出生前診断の現状と課題　我が国における出生前診断の概要．遺伝子医学 MOOK，28：191-196，2015．査読無し．

⑨浜之上はるか，平原史樹：周産期医療と遺伝　出生前診断と倫理．産婦人科の実際，64(3)：355-360，2015．査読無し．

⑩Aoki S, Ohnuma E, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F：Emergency cerclage versus expectant management for prolapsed fetal membranes:a retrospective, comparative study．J Obstet Gynaecol Res, 40(2)：381-6, 2014. doi: 10.1111/jog.12207. 査読あり．

⑪Aoki S，Inagaki M，Kurasawa K，Okuda M，Takahashi T，Hirahara F：Retrospective study of pregnant women placed under expectant management for persistent hemorrhage．Arch Gynecol Obstet. 289(2)：307-11，2014．doi: 10. 1007/s00404-013-2972-z. 査読あり．

⑫Aoki S, Toma R, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T，Hirahara F：Expectant management of severe preeclampsia with severe fetal growth restriction in the second trimester．Pregnancy Hypertension:An International Journal of Women's Cardiovascular Health，4(1)：81-86，2014．査読あり．

⑬Kurasawa K，Yamamoto M，Usami Y，Mochimaru A，Mochizuki A，Aoki S，Okuda M，Takahashi T，Hirahara F：Significance of cervical ripening in pre-induction treatment for premature rupture of membranes at term．J Obstet Gynaecol Res.，40(1)：32-9，2014．doi: 10.1111/jog.12116. 査読あり．

⑭Kasai J，Aoki S，Kamiya N，Hasegawa Y，Kurasawa K，Takahashi T，Hirahara F：Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy．J Obstet Gynaecol Res.，41(1)：4-9，2014．doi: 10.1111/jog.12496. 査読あり．

⑮平原史樹：　出生前診断・着床前診断の位置づけ．産婦人科の実際，63(9)：1171-1175，2014．査読無し．

〔学会発表〕（計　9 件）

①上野寛枝，小林君任，村瀬真理子，山本みずき，竹島和美，田中理恵子，北川雅一，和泉春奈，湯村　寧，榊原秀也：TESE-ICSI 施行時間の検討．第 61 回日本生殖医学学術講演会，パシフィコ横浜（神奈川県），2016，11.

②山本みずき，村瀬真理子，小林君任，上野寛枝，田中理恵子，和泉春奈，竹島和美，北川雅一，湯村　寧，榊原秀也：新鮮精巣内精子を用いた ICSI の有効性．第 61 回日本生殖医学学術講演会，パシフィコ横浜（神奈川県），2016，11.

③永井　航，浜之上はるか，山中美智子，亀井　清，岡井　崇，木下勝之，平原史樹：本邦における先天異常発生推移と出生前診断の影響に関する検討－日本産婦人科医会先天異常調査より．第 56 回日本先天異常学会学術集会，姫路商工会議所（兵庫県），2016，7.

④浜之上はるか，藤森敬也，幡　研一，森田智視，田栗正隆，山中美智子，亀井　清，岡井　崇，木下勝之，平原史樹：本邦における先天異常児の出産頻度の検討　－日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査から－．第 55 回日本先天異常学会学術集会，パシフィコ横浜（神奈川県），2015，7.

⑤平原史樹：先天形態形成異常（先天異常・先天奇形）の疫学－先天異常発生要因（薬剤、環境因子等）の監視モニタリング－．平成 27 年度妊婦・授乳婦薬物療法認定薬剤師講習会，星薬科大学（東京都），2015，

5.
⑥平原史樹：日本の先天異常児出産の推移と動向－過去、現在、これから－．第 21 回北海道周産期研修会，共済ホール（北海道），2015，3.
⑦香川愛子，村瀬真理子，小林君任，上野寛枝，盛田有紀，山本みずき，北川雅一，大島　綾，吉田　浩，湯村　寧，榊原秀也，平原史樹：凍結融解胚盤胞移植における分割期胚凍結と胚盤胞凍結についての検討．第 59 回日本生殖医学会学術講演会，京王プラザホテル（東京都），2014，12.
⑧盛田有紀，村瀬真理子，香川愛子，大島　綾，小林君任，上野寛枝，山本みずき，北川雅一，吉田　浩，湯村　寧，榊原秀也，平原史樹：6 日目胚盤胞期胚移植の有用性の検討．第 59 回日本生殖医学会学術講演会，京王プラザホテル（東京都），2014，12.
⑨浜之上はるか，藤森啓也，幡　研一，森田智視，山中美智子，加藤宵子，住吉好雄，亀井　清，木下勝之，平原史樹：本邦における先天異常児の出産頻度の検討－日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査から－．第 54 回日本先天異常学会学術集会，麻布大学（神奈川県），2014，7.

〔図書〕（計　０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計０件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等　　なし

６．研究組織
(1)研究代表者
平原史樹（HIRAHARA, Fumiki）
横浜市立大学大学院・医学研究科・客員教授
研究者番号：３０２０１７３４
(2)研究分担者
榊原秀也（SAKAKIBARA, Hideya）
横浜市立大学・附属市民総合医療センター・教授
研究者番号：６０２３５１４０
(3)連携研究者
浜之上はるか（HAMANOUE, Haruka）
横浜市立大学・附属病院・講師
研究者番号：９０５７３７５９